جامعة حلب
كلية الطب البشري
قسم التخدير والعناية المشددة

مقارنة تأثير كل من الكيتامين ــ فنتانيل والليدوكائين على الألم وهبوط الضغط الناتجين عن مباشرة التخدير بالبروبوفول

بحثٌ علميٌّ مقدَّمٌ لنيل شهادة الدِّراسات العليا في التخدير والعناية المشددة

إعـــداد
د. ياسمين العيسى

٢٠٠٩

جامعة حلب

كلية الطب البشري

قسم التخدير والعناية المشددة

مقارنة تأثير كل من الكيتامين ــ فنتانيل والليدوكائين على الألم وهبوط الضغط الناتجين عن مباشرة التخدير بالبروبوفول

بحثٌ علميٌّ مقدَّمٌ لنيل شهادة الدِّراسات العليا في التخدير والعناية المشددة

إعـــداد

د. ياسمين العيسى

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور محمد حسان بنود

أستاذ مساعد في قسم التخدير والعناية المشدَّدة

كلية الطب ــ جامعة حلب

٢٠٠٩

جامعة حلب

كلية الطب البشري

قسم التخدير والعناية المشددة

مقارنة تأثير كل من الكيتامين ـــ فنتانيل والليدوكائين على الألم وهبوط الضغط الناتجين عن مباشرة التخدير بالبروبوفول

بحثٌ علميٌّ مقدَّمٌ لنيل شهادة الدِّراسات العليا في التخدير والعناية المشددة

إعـــداد

د. ياسمين العيسى

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور محمد حسان بنود

أستاذ مساعد في قسم التخدير والعناية المشدَّدة

كلية الطب ـــ جامعة حلب

قُدمت هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات نيل شهادة الدراسات العليا

في قسم التخدير والعناية المشددة في كلية الطب بجامعة حلب

شهادة

أشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة بعنوان "مقارنة تأثير كل من الكيتامين ـــ فنتانيل والليدوكائين على الألم وهبوط الضغط الناتجين عن مباشرة التخدير بالبروبوفول" هو نتيجة بحث قامت به المرشّحة الدكتورة ياسمين العيسى في قسم التخدير والعناية المشددة من كلية الطب بمشفى حلب الجامعي بإشراف الأستاذ المساعد الدكتور محمد حسان بنود، أستاذ مساعد في قسم التخدير والعناية المشددة. وأي رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع موثّق في هذا النص.

المرشحة

د. ياسمين العيسى

المشرف على الرسالة

الأستاذ المساعد الدكتور محمد حسان بنود

تصريح

أصرح بأن هذا البحث "مقارنة تأثير كل من الكيتامين ـــ فنتانيل والليدوكائين على الألم وهبوط الضغط الناتجين عن مباشرة التخدير بالبروبوفول" لم يسبق أن قُبل لأية شهادة ولا هو مقدَّم حالياً للحصول على شهادة أخرى.

المرشحة

د. ياسمين العيسى

نوقشت هذه الرسالة بتاريخ: /   / ٢٠٠   وأجيزت

المشرف على الرسالة

الأستاذ المساعد الدكتور محمد حسان بنود

كلمة شكر

في نهاية المشوار، وقبل انطلاقي إلى الحياة العملية لا بد لي من وقفة أشكر فيها من كان لـــه فضل في ترسيخ ما تعلمته من علوم إنسانية، أساتذتي الأفاضل وكل من قدم لنا بـــإخلاص. وأخص بالشكر

الأستاذ المساعد الدكتور محمد حسان بنود

الذي تفضل مشكوراً بقبول الإشراف على هذه الرسالة

كما يشرفني أن أتقدم بأخلص الشكر والامتنان لـــ:

الأستاذة المساعدة الدكتورة هدى ناصر

رئيسة قسم التخدير والعناية المشددة

كذلك أتقدم بجزيل الشكر لـــ:

المدرس الدكتور علي شديد

مدرس في قسم التخدير والعناية المشددة

د. ياسمين العيسى

مقدمة

البروبوفول دواء تخديري شائع الاستخدام واسع التوفر يُستخدم لمباشرة ودعم التخدير، خاصة للحالات القصيرة، جراحة اليوم الواحد، أو عند استخدام القناع الحنجري.

يملك البروبوفول خصائص المخدر المثالي، وقد استُخدم بنجاح لكل من الوقاية من الإقياء، التنبيب الرغامي دون مرخيات عضلية، علاج الحكة والوقاية من ارتفاع التوتر الشرياني بعد التنبيب الرغامي[٦]. إلا أن إعطاء البروبوفول يسبب ألماً عند الحقن، انخفاضاً في الضغط وأحياناً بطئاً شديداً في القلب بعد مباشرة التخدير.

تتراوح نسبة حدوث الألم بين ٢٨-٩٠% عند البالغين أثناء مباشرة التخدير وقد يكون شديداً[١٥]. يبدو أن عدة عوامل تؤثر على حدوث الألم عند الحقن، بما في ذلك مكان الحقن، حجم الوريد، سرعة الحقن وغيرُها. استُخدمت عدة طرق لتخفيف هذه التأثيرات الجانبية كمزج الليدوكائين مع البروبوفول، الحقن المسبق بالليدوكائين، الحقن المسبق بالليدوكائين مع عاصبة، الحقن المسبق بالأوندانسيترون، الميتوكلوبراميد، الأفيونات، التمديد، الحرارة، والمادة المذيبة. أظهر بيكارد وترامر[١٥] أن إعطاء الليدوكائين ٠.٥ ملغ/كغ مع عاصبة مطاطية قبل إعطاء البروبوفول هو الطريقة الأفضل للوقاية من ألم الحقن، ولكن بقيت نسبة حدوث الألم حوالي ٤٠%، بالإضافة إلى أن الليدوكائين لا يمنع هبوط التوتر الشرياني المرافق لمباشرة التخدير بالبروبوفول.

أظهرت الدراسات الحديثة أن العلاج التحضيري بالكيتامين لا يُنقص فقط نسبة وشدة الألم المترافق مع حقن البروبوفول، لكنه يؤمن أيضاً استقراراً هيموديناميكياً[١٩].

وقد أظهرت بعض الدراسات قدرة الأفيونات على تسكين الألم الناتج عن حقن البروبوفول، ومنها الفنتانيل[١٤].

كان الهدف من هذه الدراسة مقارنة تأثيرات كل من الكيتامين ــ فنتانيل والليدوكائين على الألم وهبوط الضغط الناجمين عن مباشرة التخدير بالبروبوفول في المجتمع السوري.

البَابُ الأَوَّلُ

القِسمُ النَّظَرِيُّ

الفَصْلُ الأَوّلْ

لمحةٌ عن البروبوفول

البحث الأول

لمحـــةٌ تاريخيَّـــة

البروبوفول هو أكثر المخدرات الوريدية استخداماً في وقتنا الحاضر. في بداية سبعينيات القـــرن الماضي، أدت الأبحاث المجراة على مشتقات بديلـــة للفينـــول ذاتِ خصـــائص منومـــة إلى تطـــوير 2,6-diisopropofol. أكدت الدراسة السريرية الأولى التي أجراها كاي وورولي عـــام ١٩٧٧ فعاليـــة البروبوفول في مباشرة التخدير induction.

لا ينحـــل البروبوفـــول بالمـــاء، لـــذلك فقـــد تم تحضـــيره أول الأمـــر بـــــ Cremophor EL (BASF A.G.)، ولكن بسبب التفاعلات التأقية المرافقة لهذا المستحضر فقد تم إعادة تحضير الدواء على شكل مستحلَب emulsion.

يستخدم البروبوفول من أجل مباشرة عملية التخدير ودعمهـــا induction & maintenance، كذلك يستخدم للتهدئة داخل وخارج غرفة العمليات.

البحث الثاني

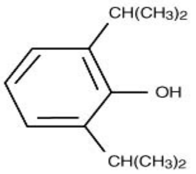
الخصائص الكيميائية والفيزيائية
Physicochemical Characteristics

البروبوفول هو أحد عناصر مجموعة الألكيل فينول alkylphenols ذات الخصائص المنومة عند الحيوانات. الألكيل فينولات هي زيوت في درجة حرارة الغرفة وهي غير ذوابة في المحاليل المائية، لكنها ذوابة جداً في الدهون.

يتكون المستحضر الذي حل محل الكريموفور من ١% (وزن/حجم) بروبوفول ، ١٠% زيت الصويا، ٢.٢٥% غليسرول، ١.٢% فسفاتيد البيض المنقّى. وبسبب احتمال نمو الجراثيم في المستحلب فقد تمت إضافة إيديتات ثنائية الصوديوم disodium edentate بنسبة ٠.٠٠٥% لتثبيط نمو الجراثيم.

يبدو المستحلب ذا قوام حليبي أبيض لزج قليلاً وباهاؤه (pH) ٧. تم طرح مستحضر آخر يحوي metabisulfite كمادة مثبطة للجراثيم للتسويق في الولايات المتحدة. في أوربة يتوفر أيضاً مستحضر تركيزه ٢%، بالإضافة إلى مستحضر يحوي المستحلبُ فيه مزيجاً من ثلاثيات الغليسريد ذات السلسلة الطويلة والمتوسطة. جميع المستحضرات المتوفرة تجارياً مستقرةٌ في درجة حرارة الغرفة وغير حساسة للضوء، ولكن قد تسبب التغيرات في المادة المذيبة تغيرات طفيفة في الحرائك الدوائية، فرقعة في المستحلب، تفككاً عفوياً للبروبوفول، وربما تغيرات في التأثير الدوائي(١٨).

عند الحاجة لتمديد البروبوفول فإنه متوافق مع محلول دكستروز ٥%(١٨).



بنية البروبوفول ، مشتق من الألكيل فينول

آلية التأثير:

يُفترض أن البروبوفول يُحدِث تأثيراته المنومة ــ المهدئة من خلال التداخل مع γ-aminobutyric acid (GABA) (وهو الناقل العصبي المثبط الأساسي في الجملة العصبية المركزية). عند تنبيه مستقبل GABA، يزداد تدفق شوارد الكلور عبر الغشاء الخلوي، مما يؤدي إلى فرط استقطاب الغشاء الخلوي بعد المشبكي وتثبيط وظيفة العصبون بعد المشبكي[١٦].

يبدو أن التفاعل بين البروبوفول (وكذلك الباربيتورات) مع مركبات معينة من معقد المستقبل GABA ينقِص معدل افتراق الـ GABA عن مستقبِله، وبذلك يزيد مدة فتح قناة الكلور المفعَّل بـ GABA مما يؤدي إلى فرط استقطاب الأغشية الخلوية[١٦].

يبدو أن المستقبلات الجهازية الأدرينرجية α_2 تلعب دوراً غير مباشر في الفعالية المهدئة للبروبوفول.

يحدِث البروبوفول تثبيطاً منتشراً لمستقبل الغلوتامات من النوع N-Methyl-D-aspartate (NMDA) عبر تعديل عمل بوابة الصوديوم، الأمر الذي قد يساهم أيضاً في فعالية الدواء على الجملة العصبية المركزية[١٨].

أظهرت الدراسات أن البروبوفول يملك تأثيراً مثبطاً مباشراً لعصبونات النخاع الشوكي[١٨].

البحث الثالث

الاستقلاب والحرائك الدوائية

أولاً: الاستقلاب Metabolism:

يُستقلَب البروبوفول سريعاً في الكبد، وذلك باتحاده مع الغلوكورونيد والسلفات لتشكيل مركبات منحلة بالماء تُطرَح بدورها عن طريق الكِلى، حيثُ يُطرح أقل من ١% من البروبوفول دون تغير في البول، و٢% فقط يُطرح في البراز، ويبدو أن مستقلبات البروبوفول غير فعالة.

لأن تصفية البروبوفول تتجاوز معدل الجريان الدموي الكبدي، فقد اعتُقِد بوجود استقلاب خارج كبدي أو إطراح خارج كلوي له. تم التأكد من وجود الاستقلاب خارج الكبدي أثناء الطور (اللاكبدي) عند المرضى الذين خضعوا لزرع الكبد، ويبدو أن الرئتين تلعبان دوراً هاماً في عملية الاستقلاب خارج الكبدي؛ فهما مسؤولتان عن القَبط والإطراح الأولي لحوالي ٣٠% من جرعة محقونةٍ bolus وريدياً[١٨].

هناك أماكن أخرى محتمَلة لاستقلاب البروبوفول؛ فقد أظهرت الدراسات المخبرية المجراة على الكلية والأمعاء الدقيقة للإنسان أن الميكروزومات في هذه الأنسجة قادرة على تشكيل propofol glucuronide[١٨].

يُثبط البروبوفول أنزيم Cytochrome P450 بشكل متناسب مع تركيزه، ولذلك فقد يؤدي لتغير في استقلاب الأدوية المعتمدة على هذه الجملة الأنزيمية (كالأفيونات)[١٨].

ثانياً: الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

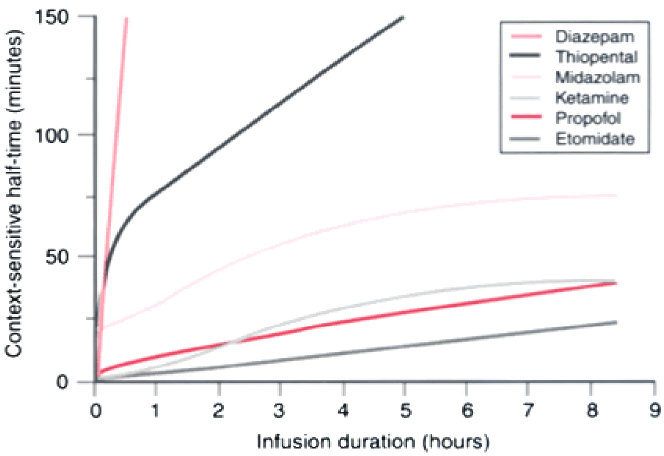
درس كثير من الباحثين الحرائك الدوائية للبروبوفول، وذلك بعد إعطائه حقناً وريدياً بجرعات متعددة وكذلك بعد التسريب المستمر.

بعد إعطاء حقنة وريدية واحدة bolus، تنقص مستويات البروبوفول في الدم الكلي بسرعة نتيجة كل من إعادة التوزع والإطراح، حيث أن نصف عمر التوزع المبدئي للبروبوفول هو ٢ إلى ٨ دقائق. أما قيمة context sensitive half-time للبروبوفول عند تسريبه لفترة تصل حتى ٨ ساعات تكون أقل من ٤٠ دقيقة وهذا ما يفسر الصحو السريع حتى بعد تسريب البروبوفول لمدة طويلة[١٨].

إن تصفية البروبوفول عالية جداً؛ ١.٥ إلى ٢.٢ ليتر/دقيقة، وكما ذكرنا، فإن هذه التصفية تتجاوز معدل الجريان الدموي الكبدي، وقد تبين وجود استقلاب خارج كبدي.

إن ثابت التوازن (K_{e0}) للبروبوفول (بالاعتماد على تثبيط تخطيط الدماغ الكهربائي الذي يرتبط بدوره بشدة بفقدان الوعي) هو حوالي ٠.٣ دقيقة$^{-1}$، وإن نصف عمر التوازن بين التركيز البلاسمي والتأثير على تخطيط الدماغ الكهربائي هو ٢.٥ دقيقة. زمن ذروة التأثير ٩٠ إلى ١٠٠ ثانية.

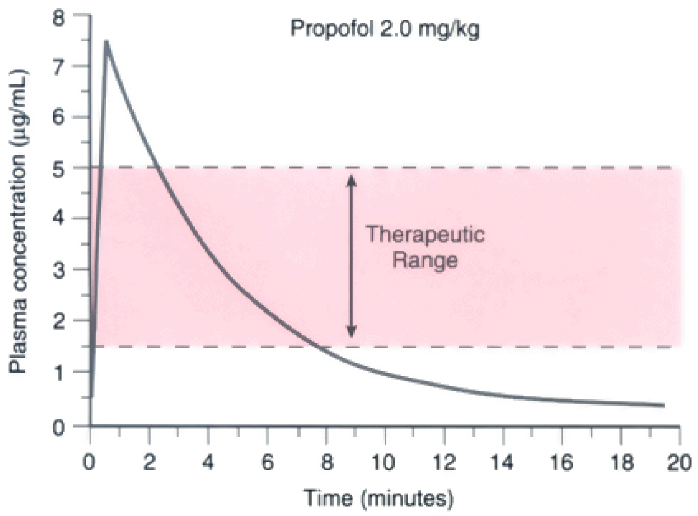
تبدو بداية تأثير البروبوفول على تخطيط الدماغ الكهربائي غير متعلقة بالعمر. أما بالنسبة للضغط الشرياني الانقباضي، فإن بداية التأثير عليه أبطأ (ضعف الزمن) وتزداد مع العمر. بالنسبة لكل من تخطيط الدماغ الكهربائي والتغيرات الهيموديناميكية، يبدي كبار السنة حساسية مرتبطة بالجرعة ومتزايدة مع تقدم العمر[١٨].



Context-sensitive half-life للمخدرات الوريدية الشائعة. (هو الزمن اللازم لانخفاض المستوى البلاسمي للدواء بمقدار ٥٠% بعد إيقاف التسريب). تم تمثيل زمن التسريب على المحور الأفقي. إن سرعة انخفاض مستوى الدواء ترتبط بشكل مباشر مع زمن التسريب (أي أنه كلما طالت مدة التسريب ازداد نصف الزمن). كذلك يملك كل من الإيتوميدات، البروبوفول ، والكيتامين أنصاف أزمنة أقصر بشكل واضح من الثيوبنتال والديازيبام، مما يجعلها أفضل للتسريب طويل الأمد[١٨]

Drug	Elimination Half-Life (hr)	Clearance (mL/kg/min)	Vdss (L/kg)
Dexmedetomidine	2–3	10–30	2–3
Ketamine	**2.5–2.8**	**12–17**	**3.1**
Propofol	**4–7**	**20–30**	**2–10**
Thiopental	7–17	3–4	1.5–3
Vdss , apparent volume of distribution at steady state.			

الحرائك الدوائية لبعض المخدرات الوريدية الشائعة



المخطط الزمني الظاهري Simulated time course للمستويات الكلية للبروبوفول في الدم بعد جرعة مباشرة قدرها ٢ ملغ/كغ. المستويات الدموية المطلوبة للتخدير أثناء الجراحة هي ٢ إلى ٥ ميكروغرام/مل، ويحدث الصحو عادة عندما ينقص المستوى الدموي إلى ١.٥ ميكروغرام/مل[١٨]

هناك عدة عوامل تؤثر على الحرائك الدوائية للبروبوفول (كالجنس، الوزن، السوابق المرضية، العمر، الأدوية المرافقة). قد يعيقُ البروبوفول بنفسِه عملية تصفيته عن طريق إنقاص الجريان الدموي الكبدي. من المهم سريرياً أن البروبوفول نفسَه قد يغير تصفيته بسبب تأثيره على حصيل القلب، يؤدي التغير في حصيل القلب إلى تغير تراكيز البروبوفول بعد الحقن الوريدي وأثناء التسريب المستمر؛ حيث تؤدي زيادة حصيل القلب إلى نقص تركيز البروبوفول في البلاسما والعكس بالعكس. في حالات الصدمة النزفية، تزداد تراكيز البروبوفول حتى ٢٠% قبل الوصول إلى الصدمة غير المعاوضة التي تحدث عندها زيادة واضحة وسريعة في تركيز البروبوفول[١٨].

يكون كل من حجم التوزع ومعدل التصفية أعلى عند النساء، لكن نصف عمر الإطراح متشابه عند الذكور والإناث[١٨].

بالإضافة إلى ذلك، يبدو أن الحرائك الدوائية تكون مختلفة عند المرضى المقبولين لإجراء جراحة مجازة إكليلية؛ فعندما يوضع المريض على جهاز المجازة القلبية الرئوية، ينجم عن ذلك زيادة في الحجم المركزي والتصفية البدئية مما يتطلبُ تسريباً أسرعَ (في البداية) للحفاظ على تركيز البروبوفول في البلاسما[١٨].

يبدي الأطفال تحت سن ٣ سنوات أيضاً حرائك دوائية مرتبطة بالوزن، ولكن مع قيم أكبر للتصفية الجهازية بالمقارنة مع البالغين والأطفال الأكبر سناً، وهذا يفسر الحاجة إلى جرعات أعلى عند هذه الفئة العمرية[١٨].

يبدو أنه في حالة وجود داء كبدي فإن التصفية لا تتغير إلا أن نصف عمر الإطراح يتطاول بشكل طفيف. كذلك لا تؤثر أمراض الكلية على الحرائك الدوائية للبروبوفول.

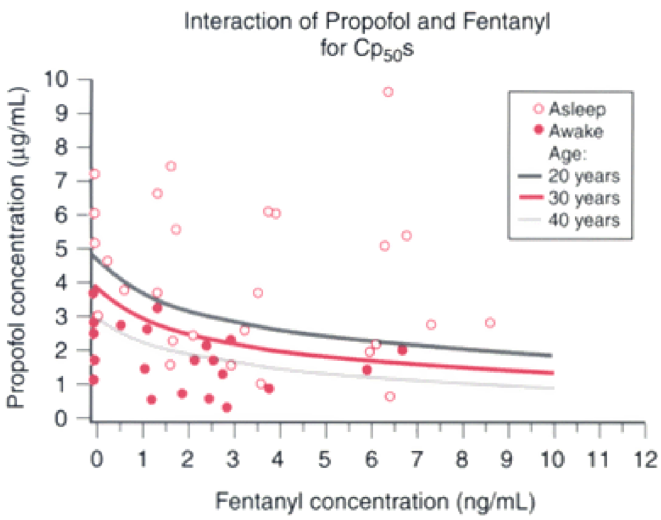
إن تأثير إعطاء الفنتانيل على الحرائك الدوائية للبروبوفول مثارُ جدل؛ تقترح بعض الدراسات أن الفنتانيل قد ينقص معدل التصفية بالإضافة إلى إنقاص حجوم التوزع، بينما بينت دراسات أخرى أن الفنتانيل لم يغير الحرائك الدوائية للبروبوفول بعد جرعة وحيدة من كل منهما. أما عند تسريب البروبوفول مع الألفنتانيل بسرعات متساوية، كانت تراكيز البروبوفول أعلى بـ ٢٢% منها عند تسريب البروبوفول لوحده. يمكن تفسير بعض هذه التغيرات في الحرائك الدوائية للبروبوفول عند إعطائه مع أفيون بالدراسات عند القطط التي أظهرت أن القبط الرئوي للبروبوفول ينقص بنسبة ٣٠% عند إعطاء البروبوفول بعد الفنتانيل مباشرة، ولكن ليس إذا أُعطي بعد ٣ دقائق. إضافة إلى ذلك، أظهرت الدراسات المخبرية على الخلايا الكبدية البشرية أن البروبوفول يثبط التفكيك الأنزيمي لكل من السوفنتانيل والألفنتانيل بشكل مرتبط بالجرعة[١٨].

البحث الرابع

الخصائص الدوائية Pharmacology

أولاً: التأثيرات على الجملة العصبية المركزية:

البروبوفول أساساً هو عبارة عن منوِّم، حيث تكون بداية التنويم بعد جرعة ٢.٥ ملغ/كغ سريعةً (دورة ذراع ــ دماغ واحدة)، ذروة التأثير بعد ٩٠ إلى ١٠٠ ثانية. الجرعة الفعالة الوسطية ED_{50} من البروبوفول لفقدان الوعي هي ١ إلى ١.٥ ملغ/كغ بعد الحقن الوريدي. إن مدة التنويم معتمدة على الجرعة، وتعادل ٥ إلى ١٠ دقائق بعد جرعة ٢ إلى ٢.٥ ملغ/كغ. يؤثر العمر بشكل واضح على جرعة المباشرة، حيث تكون أعظمية في أعمار تحت ٢ سنة (ED_{95}: ٢.٨٨ ملغ/كغ) وتنقص مع تقدم العمر(١٨). إن تأثير زيادة العمر على نقص التركيز المطلوب من البروبوفول لإحداث فقد الوعي موضح في الشكل التالي.

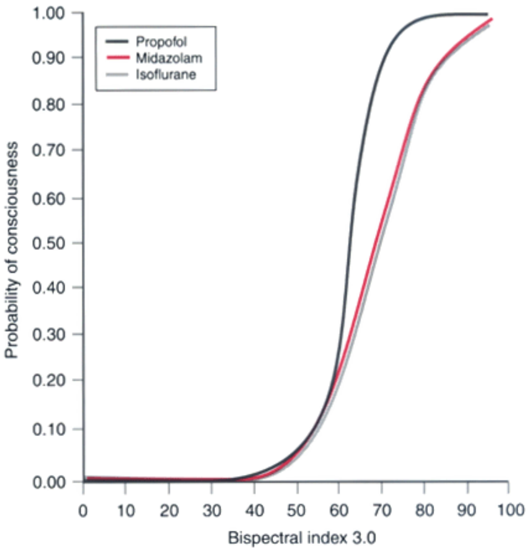


تراكيز البروبوفول والفنتانيل في الدم الشرياني التي استجاب عندها المرضى (أو لم يستجيبوا) للأوامر الكلامية بعد ١٠ دقائق من بداية التسريب. توضح الخطوط العريضة تراكيز البروبوفول بالنسبة للعمر بالمقارنة مع تراكيز الفنتانيل التي لم يستجب عندها ٥٠% من المرضى للأوامر الكلامية Cp50 s.

بجرعات تحت عتبة التنويم، يحدث البروبوفول تهدئة ونساوةً amnesia، حيث كانت جرعة التسريب اللازمة لإحداث النساوة عند المتطوعين ٢ ملغ/كغ/ساعة على الأقل. خلال الإجراءات الجراحية، قد تلزم سرعات تسريب عالية جداً لمنع اليقظة إذا استُخدم البروبوفول بمفرده للتخدير[١٨].

يحدث البروبوفول تغيرات في المزاج بعد الإجراءات الجراحية القصيرة إلى حد أقل مما يحدثه الثيوبنتال. يُحدث البروبوفول أيضاً حالة عامة من الشعور بالارتياح well-being. سجِّلت أيضاً حالات من الأهلاس، الأوهام الجنسية، والتشنجات الظهرية بعد إعطاء البروبوفول.

يسبب البروبوفول انخفاضاً معتمداً على التركيز في المشعر ثنائي الطيف bispectral (BIS) index، حيث يصبح ٥٠٪ و ٩٥٪ من المرضى عاجزين عن الاستجابة للأوامر عند قيم BIS ٦٣ و ٥١ على الترتيب[١٨].



العلاقة بين المشعر ثنائي الطيف bispectral (BIS) index واحتمالية الوعي (الاستجابة للأوامر) عند المتطوعين الذين أخذوا بروبوفول، إيزوفلوران ، أو ميدازولام. إن احتمالية الاستجابة كانت نفسها للمخدرات الثلاثة. لاحظ أن ٩٥٪ من المتطوعين فقدوا الوعي عند مشعر BIS ٥٠ أو أقل[١٨].

كان تركيز البروبوفول المؤدي لفشل الاستجابة للأوامر الكلامية عند المتطوعين ٢.٣٥ ميكروغرام/مل. لوحظ النسيان عند ٩٥٪ من المرضى عند قيمة BIS مساوية لـ ٧٧.

يسبب البروبوفول نقصاً في سعة المكونات الباكرة للكمونات الحركية والحسية الجسدية المحرَّضة somatosensory evoked potentials في حين أنه لا يؤثر على المكونات الباكرة للكمونات السمعية المحرضة[١٨].

إن تأثير البروبوفول على الفعالية الكهربائية الصرعية مثارُ جدل. أظهرت عدة تقارير حديثة تأثيراً مباشراً مضاداً للاختلاج معتمداً على جرعة البروبوفول، كما تم استخدام البروبوفول في بعض التقارير لمعالجة الاختلاجات الصرعية وذلك بجرعة أكبر من ١ملغ/كغ وريدياً. من الأمور المثيرة للاهتمام أن البروبوفول قد يترافق مع حدوث اختلاجات (الداء الكبير grand mal) وقد تم استخدامه

لتحديد البؤرة القشرية الدماغية المحدثة للاختلاج. عند ١٧ مريضاً أجروا استئصال جزء من قشرة الدماغ لعلاج الصرع المعند، أحدث إعطاء ٢ ملغ/كغ من البروبوفول نقصاً ملحوظاً (أو انعداماً) في الفعالية الصرعية، في حين أنه عندما أُعطي البروبوفول بالجرعة المهدئة لـ ١٤ مريضاً لديهم اضطرابات صرعية معقدة complex، لم يلاحظ أي تأثير على الفعالية الصرعية. سُجلت بعض حالات من الاختلاجات بعد التخدير بالبروبوفول بحوالي ٦ أيام، ورغم أن معظم هؤلاء المرضى كانت لديهم قصة اختلاجات سابقة، فإن بعضهم لم تكن لديه هذه القصة. إن نسبة حدوث هذا التأثير الجانبي قليلة جداً (حوالي ١ من ٥٠ ألف حالة)[١٨].

سُجلت حالات تحمل tolerance للبروبوفول عند تكرار التخدير أو التسريب طويل الأمد (أيام)، في حين أنه لم تسجل حالات من التحمُّل الحاد أثناء حالة تخدير واحدة. بالإضافة إلى التحمل، سجلت حالات من الإدمان على البروبوفول[١٨].

تبين مؤخراً أن البروبوفول ذو أهمية في علاج الصداع المزمن المعند بجرعة ٢٠ إلى ٣٠ ملغ كل ٣ إلى ٤ دقائق (٤٠٠ ملغ كجرعة عظمى)[١٨].

ينقص البروبوفول التوتر داخل القحف ICP عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع التوتر داخل القحف وكذلك عند المرضى الطبيعيين. عند مرضى التوتر الطبيعي داخل القحف، يترافق انخفاض التوتر داخل القحف (٣٠%) بانخفاض بسيط في ضغط الإرواء الدماغي (١٠%). أما عند مرضى ارتفاع التوتر داخل القحف، يترافق انخفاض التوتر داخل القحف (٣٠% إلى ٥٠%) بانخفاض هام في ضغط الإرواء الدماغي، ولذلك فإنه قد لا يكون مفيداً. يعاكس إعطاء جرعات صغيرة من الفنتانيل وجرعات داعمة من البروبوفول الارتفاع في التوتر داخل القحف التالي للتنبيب الرغامي.

ينقص البروبوفول الضغط داخل العين بشكل حاد بنسبة ٣٠% إلى ٤٠%. بالمقارنة مع الثيوبنتال، يسبب البروبوفول انخفاضاً أكبر في الضغط داخل العين، وبعد جرعة صغيرة ثانية فإنه أكثر فعالية في الوقاية من ارتفاع الضغط داخل العين التالي للسوكسنيل كولين والتنبيب الرغامي.

لا تتأثر الاستجابة الدماغية الطبيعية لثاني أكسيد الكربون أو التنظيم الذاتي Autoregulation أثناء تسريب البروبوفول. ينقص البروبوفول معدل استهلاك الأوكسجين الاستقلابي الدماغي ($CMRO_2$) بنسبة ٣٦%، في حين لا يتأثر استقلاب كل من اللاكتات والغلوكوز. يظهر قياس فرق محتوى الأوكسجين بين الدم الشرياني والوريدي أنه يتم الحفاظ على التنظيم الذاتي لاستقلاب الدماغ أثناء التثبيط المفاجئ بالبروبوفول.

من الآثار الجانبية المفيدة للبروبوفول التأثير المضاد للإقياء وشعور المريض بالارتيـــاح. يزيـــد البروبوفول تركيز الدوبامين في النواة المذنبة nucleus accumbens (هذه الظاهرة تلاحظ مع الأدويـــة التي تسبب الإدمان والشعور بالنشوة). يمكن تفسير التأثير المضاد للإقياء بنقص مستويات السيروتونين في المنطقة الخلفية area postrema، ربما عبر تأثيره على مستقبلات GABA(١٨).

ثانياً: التأثيرات على جهاز التنفس:

يحدث توقف التنفس بعد جرعة مباشرة induction dose من البروبوفول، وتبدو نسبة ومـــدة هذا التوقف معتمدة على كل من الجرعة، سرعة الحقن، والأدوية التحضيرية المشاركة. إن نسبة حدوث توقف التنفس بعد جرعة مباشرة من البروبوفول هي ٢٥% إلى ٣٠%. إن مدة توقف التنفس النـــاجم عن البروبوفول قد تستمر لأكثر من ٣٠ ثانية. تزداد نسبة حدوث توقف التنفس المديد (> ٣٠ ثانية) بإضافة أفيون إما كدواء تحضيري أو قبل البروبوفول مباشرة، وهي أكثر حدوثاً مع البروبوفول منها مع المخدرات الوريدية الأخرى الشائعة لمباشرة التخدير. يُسبق توقف التنفس عادة بنقص واضح في الحجم الجاري tidal volume وتسرع في التنفس.

بعد جرعة مباشرة قدرها ٢.٥ ملغ/كغ من البروبوفول، ينقص عدد مرات التـــنفس بشـــكل واضح لمدة دقيقتين، وينقص الحجم بالدقيقة بشكل واضح لمدة تصل إلى ٤ دقائق، الأمر الذي يشير إلى تأثير أطول للبروبوفول على الحجم الجاري منه على سرعة التنفس(١٨).

يحدِث التسريب الداعم للبروبوفول بجرعة ١٠٠ ميكروغرام/كغ/دقيقة نقصاً قـــدره ٤٠% في الحجم الجاري وزيادة قدرها ٢٠% في سرعة التنفس مع تغير غير متوقع في التهوية بالدقيقة. تســـبب مضاعفة معدل التسريب من ١٠٠ إلى ٢٠٠ ميكروغرام/كغ/دقيقة نقصاً إضافياً معتـــدلاً في الحجـــم الجاري (٤٥٥ إلى ٣٨٠ مل) دون تغير في سرعة التنفس.

تنقص أيضاً الاستجابة التنفسية لثاني أوكسيد الكربون أثناء التسريب الداعم للبروبوفول. بمعدل تسريب ١٠٠ ميكروغرام/كغ/دقيقة، ينخفض الانحدار في منحنى الاستجابة لثاني أكسيد الكربون بنسبة ٥٨%، مشابهاً بذلك للانخفاض البالغ ٥٠% في الاستجابة لثاني أكسيد الكربون مع ١ تركيز سنخي أصغري MAC من الهالوثان أو بعد تسريب قصير لـــ ٣ ملغ/كغ/دقيقة من الثيوبنتال. تؤدي مضاعفة سرعة التسريب (وبالتالي المستوى الدموي) من البروبوفول فقط إلى زيادة طفيفة في نقص الاســـتجابة لثاني أوكسيد الكربون، بعكس الهالوثان، الذي يسبب استخدام ضعف تركيز الـــ MAC إلى تخفيض الاستجابة لثاني أوكسيد الكربون إلى النصف. يحدِث البروبوفول بجرعة ١.٥ إلى ٢.٥ ملغ/كغ ارتفاعاً

حاداً (١٣% إلى ٢٢%) في $PaCO_2$ ونقصاً في pH، في حين لا يحدث تغير مهـــم في PaO_2، هـــذه التغيرات مشابهة لتلك المشاهدة بعد جرعة مباشرة من الثيوبنتال. أثناء التسريب الداعم للبروبوفول (٥٤ ميكروغرام/كغ/دقيقة)، يزداد $PaCO_2$ بشكل معتدل من ٣٩ إلى ٥٢ ملم زئبق، لا تسبب مضـــاعفة معـــدل التســـريب زيـــادة إضـــافية في $PaCO_2$، كـــذلك يثـــبط البروبوفـــول (٥٠ إلى ١٢٠ ميكروغرام/كغ/دقيقة) الاستجابة التنفسية لنقص الأكسجة[١٨].

لا يؤثر البروبوفول على مقوية عضلات القصبات الهوائية، ومن غير الشائع حـــدوث تشـــنج الحنجرة. إن تثبيط منعكسات الحنجرة يؤدي إلى نقص حدوث السعال أو تشنج الحنجرة عند تطبيـــق القناع الحنجري laryngeal mask airway (LMA)، ويعتبر الكثير من المخدرين البروبوفـــولَ الـــدواء الأفضل drug of choice لمباشرة التخدير عند تطبيق القناع الحنجري[١].

يُحدِث البروبوفول توسعاً في القصبات عند مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD، إلا أنه لا يبدي خصائصَ موسع قصبي فعال كما يبديها الهالوثان. يُعدِّل البروبوفول تضيق القصبات الناجم عن المبهم (بالجرعات المنخفضة) وعن الميثاكولين (بالجرعات العالية) ويُبدي تـــأثيراً مباشـــراً علـــى المستقبلات المسكارينية. يبدو الواقي المستخدم مع البروبوفول ذا أهمية في فعاليته الموسعة للقصـــبات، البروبوفول مع الميتابيسولفيت (مقارنة مع البروبوفول بدون الميتابيسولفيت) لا يثبط تضيق القصـــبات الناجم عن المبهم أو الميثاكولين[١٨].

ربما يلعب البروبوفول دوراً أيضاً في الآلية الإمراضية لمتلازمة الشدة التنفسية الحادة ARDS، إلا أن فائدته لم تُثبَت بعد عند الإنسان[١٨].

يخفف البروبوفول من تقبض الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة، يبدو تأثير البروبوفول على مقوية الأوعية الرئوية ناجماً عن تثبيط التوسع الوعائي الرئوي المحدث بالأستيل كولين، وذلك عبر تشكيل النتريك أوكسيد ومستقلَب عـــبر جملـــة Cyt P450 (قـــد يكـــون endothelium-derived hyperpolarizing factor [EDHF])[١٨].

ثالثاً: التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي:

تم تقييم التأثيرات القلبية الوعائية للبروبوفول بعد استخدامه لكل من مباشرة ودعم التخدير. إن أهم تأثير للبروبوفول هو انخفاض التوتر الشرياني أثناء مباشرة التخدير[١]. بغض النظر عن وجود مرض قلبي وعائي، تسبب جرعة مباشرة قدرها ٢ إلى ٢.٥ ملغ/كغ نقصاً يبلغ ٢٥% إلى ٤٠% في ضـــغط الدم الانقباضي، كذلك تحدث تغيرات مشابهة في كل من الضغط الانبساطي والضغط الوسطي. يترافق

انخفاض التوتر الشرياني مع نقص في كل من حصيل القلب/المشعر القلبي Cardiac index (حوالي ١٥%)، مشعر حجم القذفة stroke volume index (حوالي ٢٠%)، و المقاومة الوعائية الجهازية (١٥% إلى ٢٥%)، كذلك ينقص مشعر العمل القذفي للبطين الأيسر left ventricular stroke work index (حوالي ٣٠%)(١٨). بالنسبة للبطين الأيمن بشكل خاص، يسبب البروبوفول نقصاً واضحاً في الانحدار الممثل للعلاقة بين الضغط والحجم بنهاية الانقباض في البطين الأيمن(١٨).

	Diazepam	Droperidol	Etomidate*	Ketamine	Lorazepam	Midazolam	Propofol
HR	-9%–13%	Unchanged	-5%–10%	0–59%	Unchanged	-14%–12%	-10%–10%
MBP	0%–19%	0%–10%	0–17%	0–40%	-7%–20%	-12%–26%	-10%–40%
SVR	-22%–13%	-5%–15%	-10%–14%	0–33%	-10%–35%	0–20%	-15%–25%
PAP	0%–10%	Unchanged	-9%–8%	44%–47%	—	Unchanged	0–10%
PVR	0–19%	Unchanged	-18%–6%	0–33%	Unchanged	Unchanged	0–10%
PAO	Unchanged	25%–50%	Unchanged	Unchanged	—	0–25%	Unchanged
RAP	Unchanged	Unchanged	Unchanged	15%–33%	Unchanged	Unchanged	0–10%
CI	Unchanged	Unchanged	-20%–14%	0–42%	0–16%	0–25%	-10%–30%
SV	0–8%	0–10%	0–20%	0–21%	Unchanged	0–18%	-10%–25%
LVSWI	0–36%	Unchanged	0–33%	0–27%	—	-28%–42%	-10%–20%
dP/dt	Unchanged	—	0–18%	Unchanged	—	0–12%	Decreased

CI, cardiac index; HR, heart rate; LVSWI, left ventricular stroke work index; MBP, mean blood pressure; PAP, pulmonary artery pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; PAO, pulmonary artery occluded pressure; RAP, right atrial pressure; SV, stroke volume; SVR, systemic vascular resistance

* تشاهَد التغيرات الأكبر قيمةً عند مرضى الآفات الصمامية

التغيرات الهيموديناميكية بعد مباشرة التخدير بالمنومات غير الباربيتورات(١٨)

عند مرضى الآفات الصمامية، ينقص أيضاً ضغط الشريان الرئوي والضغط الإسفيني للشعيرات الرئوية، مما يدل على أن انخفاض التوتر الناتج هو حصيلة النقص في كل من الحِمْل القَبْلي والحِمْل البَعْدي. يبدو أن انخفاض التوتر الشرياني الجهازي بعد جرعة مباشرة من البروبوفول ناجم عن التوسع الوعائي وربما تثبيط العضلة القلبية(١٨).

إن التأثير التثبيطي المباشر للبروبوفول على العضلة القلبية مثارُ جدل؛ فمعظم الدراسات المخبرية التي قيَّمت عمل العضلة القلبية بالتراكيز العلاجية للبروبوفول لا تبدي تأثيراً سلبياً على القلوصية negative inotropic، الأمر نفسه الذي لوحظ عند الخنازير المولودة حديثاً، مما يقترح بعض الفائدة السريرية لاستخدام البروبوفول عند هذه الفئة العمرية. من الآليات الأخرى المقترحة لنقص حصيل

القلب بعد إعطاء البروبوفول تأثيره على التعصيب الودي للقلب؛ تلغي التراكيز العالية من البروبوفـــول (١٠ ميكروغرام/مل) التأثير المقوي للقلوصية القلبية الناجم عن تنبيه مستقبلات α الأدرينرجية (وليس مستقبلات β)(١٨). سريرياً، يبدو التأثير المثبط للعضلة القلبية معتمداً على كل من الجرعـــة والتركيـــز البلاسمي.

يبدو أن التأثير الموسع الوعائي للبروبوفول ناجم عن كل من نقص الفعالية الودية، التأثير المباشر على انتقال الكالسيوم إلى داخل الخلايا العضلية الملساء ، تثبيط اصطناع البروستاســيكلين في الخلايـــا البطانية، نقص دخول الكالسيوم المعتمد على الأنجيوتنسين ٢، تفعيل قنوات البوتاسيوم المعتمدة علـــى ATP، وتفعيل النتريك أوكسيد(١٨).

لا تتغير سرعة القلب بشكل مهم بعد جرعة مباشرة مـــن البروبوفـــول، حيـــث يُعتقـــد أن البروبوفول يثبط منعكس الضغط baroreflex، وبالتالي ينقص من تسرع القلب استجابةً لهبوط الضغط، يُنقص البروبوفول التنبيه نظير الودي للقلب بشكل متناسب مع التهدئة التي يحدِثها(١٨).

ربما تزداد سرعة القلب، أو تنقص، أو تبقى ثابتة عند دعم التخـــدير بـــالبروبوفول. يســـبب تسريب البروبوفول نقصاً مهما في كل من الجريان الدموي للعضلة القلبية وحاجـــة العضـــلة القلبيـــة للأوكسجين، الأمر الذي يقترح عدم تأثر النسبة الكلية بين التزويد بالأكسجين والحاجة للأكسجين في العضلة القلبية(١٨).

يملك البروبوفول تأثيراً مباشراً بسيطاً جداً على عمل العقدة الجيبية الأذينية وعلى النقل عـــبر العقدة الأذينية البطينية وطرق النقل الإضافية. يخفف البروبوفول استجابة سرعة القلب للأتروبين بشكل معتمد على الجرعة؛ أثناء تسريب البروبوفول بسرعة ١٠ ملغ/كغ/ساعة، تسبب جرعة تراكمية مـــن الأتروبين قدرها ٣٠ ميكروغرام/كغ زيادة تتجاوز ٢٠ ضربة/دقيقة في سرعة القلب فقط عند ٢٠% من المرضى مقابل ١٠٠% في غياب البروبوفول. مما يثير الاهتمام أن البروبوفول ـــ على ما يبـــدو ـــ يثبط تسرعات القلب الأذينية (فوق البطينية إجمالاً)، وربما يجب تجنبه أثنـــاء دراســـات الفيزيولوجيـــة الكهربائية(١٨).

إن التركيز البلاسمي الأعظمي بعد الحقن هو أعلى بشكل واضح منه أثناء التسريب المســـتمر، وبما أن التأثير الموسع الوعائي والمثبط القلبي معتمد على التركيز، فإن نقص التوتر الشرياني الناجم عـــن البروبوفول أثناء التسريب هو أخف بكثير منه بعد حقنة مباشرة التخدير induction bolus(١٨).

عند مقارنة البروبوفول مع الميدازولام للتهدئة بعد إعادة التروية الإكليلية، كانت النتائج مـــع البروبوفول: تسرع قلب بنسبة حدوث أقل بـــ ١٧%، ارتفاع توتر شرياني بنسبة حدوث أقل بـــــ

٢٨%، انخفاض توتر شرياني بنسبة حدوث أكبر بـــ ١٧%. لم تترافق هذه الفروق الهيموديناميكية مع فروق في تكرار أو شدة حوادث نقص التروية بين المجموعتين(١٨).

رابعاً: تأثيرات أخرى:

البروبوفول، مثل الثيوبنتال، لا يزيد الحصار العصبي العضلي المحدَث بالمرخيات (الحاصـــرات العصبية العضلية) المزيلة وغير المزيلة للاستقطاب. لا يحرض البروبوفول متلازمة فرط الحرارة الخبيـــث وربما يكون المخدر المفضل عند المرضى الذين يعانون من هذه المتلازمة(١٨).

بعد جرعة واحدة أو تسريب طويل الأمد، لا يؤثر البروبوفول على تصنيع الســـتيروئيدات أو على الاستجابة الطبيعية لهرمون ACTH.

لا تحدِث مستحضرات البروبوفول على شكل مستحلَب تغيراتٍ كبديةً أو دموية ولا تؤثر على وظيفة حل الخثرة، إلا أن المستحلب الشحمي بحد ذاته يثبط التصاق الصفيحات (في الأنابيب).

سُجلت تفاعلات تأقانية anaphylactoid reactions للمستحضر الحالي من البروبوفول، عنـــد بعض هؤلاء المرضى على الأقل كانت الاستجابة المناعية ناجمة بشكل كامل عن البروبوفول وليس عن المستحلب الشحمي، نسبة عالية من هؤلاء المرضى لديهم قصة سابقة لتفاعلات تحسسية، لذلك يجب استخدام البروبوفول بحذر عند المرضى الذين لديهم تحسس لأدوية متعددة(١٨).

يملك البروبوفول أيضاً تأثيراً مهماً مضاداً للإقياء بالجرعات المنخفضة (تحت مستوى التنـــويم)، حيث تم استخدامه بنجاح لمعالجة الغثيان بعد الجراحة وذلك بجرعة ١٠ ملغ حقناً، كـــذلك اســـتُخدم بنجاح لمعالجة الغثيان والإقياء المعند بعد الجراحة. إن التركيز الوسطي للبروبوفول الذي ترافق مع تأثير مضاد للإقياء هو ٣٤٣ نانوغرام/مل، ويمكن الوصول إلى هذا التركيز بجرعة تحميل قدرها ١٠ إلى ٢٠ ملغ متبوعةً بتسريب بسرعة ١٠ مكروغرام/كغ/دقيقة، كذلك أعطى البروبوفول بجرعـــة تســـريب ١ ملغ/كغ/ساعة (١٧ مكروغرام/كغ/دقيقة) نتائج ممتازة كمضاد إقياء بعد العلاج الكيماوي للسرطان. تنجم فعالية البروبوفول المضادة للإقياء عن التأثير على مستقبلات الدوبامين DA_2(١٨).

بالجرعات غير المنومة، كان البروبوفول فعالاً في تخفيف الحكة الناجمة عن الركودة الصفراوية، وكانت فعاليته مماثلة للنالوكسون في معالجة الحكة الناجمة عن الأفيونات الشـــوكية Spinal opiates، رغم أن ذلك لم يؤكد في جميع الدراسات(١٨).

يسبب البروبوفول نقصاً معتمداً على الجرعة في عتبة التنظيم الحراري لتقبض الأوعيـــة، إلا أن تأثيره ضعيف على عتبة التعرق.

ينقِص البروبوفول الانجذاب الكيميائي للكريات البيض المفصّصة polymorphonuclear دون أن يؤثر على التصاقها أو على عملية البلعمة أو قتل الجراثيم، بعكس تأثير الثيوبنتال الذي يثبط جميـــع هذه الاستجابات، إلا أن البروبوفول يثبط عملية بلعمة وقتل كل من العنقوديـــات المذهبـــة Staph. Aureus والإشريكية الكولونية E. Coli، وهذا طبعاً وثيق الصلة بزيادة مشاهدة الإنتانـــات الجهازيـــة المرافقة لاستخدام البروبوفول(١٨). كذلك لوحظ أن قارورات vials ومحـــاقن Syringes البروبوفـــول المفتوحة في المشافي التي حدثت فيها هذه الإنتانـــات كانـــت إيجابيـــة الـــزرع للجـــراثيم المتهمـــة. إن الـــ Intralipid المستخدم لحلّ البروبوفول وسط ملائم جداً لنمو الجراثيم، لـــذلك تمـــت إضـــافة Disodim edetate أو metabisulfite إلى مستحضرات البروبوفول في محاولة لتثبيط النمو الجرثـــومي، يجب مع ذلك مراعاة ظروف عقامة صارمة(١٨).

البحث الخامس

الاستخدامات Uses

أولاً: مباشرة التخدير Induction ودعم التخدير Maintenance:

البروبوفول مناسب لكل من مباشرة ودعم التخدير، كما اعتُمد استخدامُه في تخدير العمليات القلبية والعصبية. تتراوح جرعة المباشرة بين ١ و ٢.٥ ملغ/كغ، ED_{95} عند البالغين (دون أدوية تحضيرية premedication) هي ٢.٢٥ إلى ٢.٥ ملغ/كغ.

أهم الخصائص الفيزيولوجية المستخدمة لتحديد جرعة المباشرة هي العمر، الكتلة الجسمية الهزيلة lean body mass، وحجم الدم المركزي. ينقِص التحضير بأفيون أو بترودياز بين ــ أو كليهما ــ جرعةَ المباشرة بشكل واضح. يُنصَح بجرعة مباشرة ١ ملغ/كغ (مع التحضير) إلى ١.٧٥ ملغ/كغ (بدون تحضير) عند المرضى فوق سن ٦٠ سنة.

للوقاية من هبوط التوتر الشرياني عند المرضى المتقدمين أو حالات الجراحة القلبية، يجب التحميل بالسوائل حسب تحمل المريض، ويجب إعطاء البروبوفول بجرعات صغيرة متزايدة تدريجياً (١٠ إلى ٣٠ ملغ أو تسريب) حتى يفقد المريض وعيَه. ينقص تمديد البروبوفول إلى ٠,٥ ملغ/مل تأثيرَ جرعة المباشرة على الهيموديناميكية.

تزداد ED_{95} (٢ إلى ٣ ملغ/كغ) للمباشرة عند الأطفال، وذلك بسبب الاختلافات في الحرائك الدوائية بشكل رئيسي.

عند استخدامه لمباشرة التخدير للإجراءات قصيرة الأمد، يترافق البروبوفول مع صحو أسرع بشكل واضح وعودة أسرع للوظائف النفسية الحركية من الثيوبنتال أو الميثوهكسيتال، بغض النظر عن الدواء المستخدم لدعم التخدير.

إن نسبة حدوث الغثيان والإقياء عند استخدام البروبوفول للمباشرة هي أيضاً أقل بشكل واضح منها بعد استخدام أدوية المباشرة الوريدية الأخرى، ربما بسبب خصائص البروبوفول المضادة للإقياء.

بسبب حرائكه الدوائية، يؤمِّن البروبوفول صحواً سريعاً، وهو لذلك متفوقٌ على الباربيتورات لدعم التخدير، ويبدو معادلاً للإنفلوران والإيزوفلوران، في حين أن الصحو من الديسفلوران أسرع قليلاً من البروبوفول. يمكن إعطاء البروبوفول على شكل حُقن متتالية أو كتسريب مستمر لدعم التخدير. بعد جرعة مباشرة ملائمة، نحتاج إلى حقن bolus ١٠ إلى ٤٠ ملغ كل عدة دقائق لدعم التخدير، وبما أننا سنحتاج لعدد كبير من هذه الجرعات، فإنه من المناسب أكثر إعطاء البروبوفول بالتسريب المستمر(١٨).

مباشرة التخدير العام	١ ــ ٢,٥ ملغ/كغ وريدي، تنقص الجرعة مع تقدم العمر
دعم التخدير العام	٥٠ ــ ١٥٠ مكروغرام/كغ/دقيقة وريدي، بالمشاركة مع N_2O أو مع أفيون
التهدئة	٢٥ ــ ٧٥ مكروغرام/كغ/دقيقة وريدي
مضاد إقياء	١٠ ــ ٢٠ ملغ وريدي، يمكن تكراره كل ٥ ــ ١٠ دقائق أو بدء تسريب ١٠ مكروغرام/كغ/دقيقة

استخدامات البروبوفول وجرعاته(١٨)

تم استخدام عدة نماذج تسريب للحصول على تراكيز بلاسمية كافية من البروبوفول. بعد جرعة مباشرة، نحتاج عادة إلى تسريب ١٠٠ إلى ٢٠٠ مكروغرام/كغ/دقيقة. تعايَر سرعة التسريب بعد ذلك حسب حاجة كل مريض وحسب المنبهات الجراحية. تَنقص سرعة التسريب والتركيز اللازمان من البروبوفول عند مشاركته مع أي من الأدوية التالية: ميدازولام، كلونيدين، مورفين، فنتانيل، سوفنتانيل، ألفنتانيل، ريميفنتانيل. بما أن الأفيونات تغير تركيز البروبوفول المطلوب للتخدير، فإن الجرعة النسبية من الأفيون أو البروبوفول ستؤثر بشكل ملحوظ على الزمن منذ إيقاف تأثير الدواء حتى الصحو والشفاء.

يترافق تقدم العمر مع نقص جرعة التسريب المطلوبة من البروبوفول، في حين أن هذه الجرعة تكون أعلى عند الأطفال والرُّضَّع.

إن المستوى الدموي اللازم لإحداث غياب الوعي عند استخدام البروبوفول لوحده هو ٢,٥ إلى ٤,٥ مكروغرام/مل، والمستوى اللازم للجراحة عند المشاركة مع النتروس أوكسيد هو ٢,٥ إلى

٨ مكروغرام/مل. ونحتاج لتراكيز مماثلة عند مشاركة البروبوفول مع أفيون من أجل تقنية وريدية صرفة كاملة. إن معرفة هذه التراكيز بالإضافة إلى الحرائك الدوائية للبروبوفول مكّنتنا من استخدام أنظمة تسريب مستمر معتمدة على نمط الحرائك الدوائية من أجل دعم التخدير(١٨).

من أجل الإجراءات السطحية قصيرة الأمد (أقل من ساعة)، فإن محاسن الصحو الأسرع والإقلال من الغثيان والإقياء ما تزال مُثبَتة، وعلى أية حال، عند استخدام البروبوفول (للمباشرة فقط) من أجل تخدير الإجراءات الأطول أو الإجراءات الأكبر، فإن سرعة الصحو ونسبة حدوث الغثيان والإقياء مشابهة لنتائج التخدير بالثيوبنتال/إيزوفلوران(١٨).

بالمقارنة مع التخدير المعتمد على الإيزوفلوران، يحقق التخدير الوريدي الكامل بالبروبوفول بالمشاركة مع أفيون صحواً مماثلاً إلا أنه يُنقص نسبة حدوث الغثيان والإقياء خلال ٧٢ ساعة الأولى بعد الجراحة بنسبة ١٥% إلى ٢٠%(١٨).

ثانياً: التهدئة Sedation:

تم تقييم البروبوفول للتهدئة أثناء الإجراءات الجراحية وعند مرضى التهوية الآلية في وحدة العناية المشددة. يؤمن البروبوفول بالتسريب المستمر تهدئةً سهلة المعايرة وعودة سريعة للصحو بمجرد إيقاف التسريب، وذلك بغض النظر عن مدة التسريب. في دراسة أجريَت على المرضى المهدَّئين في وحدة العناية المشددة لمدة ٤ أيام بالبروبوفول، كانت العودة إلى الصحو سريعة (حوالي ١٠ دقائق). وكان كل من سرعة الصحو والتركيز البلازمي متشابهاً بعد إيقاف التسريب الذي استمر ٢٤ أو ٩٦ ساعة. إضافة إلى ذلك، كان التركيز البلازمي اللازم لكل من التهدئة والصحو متماثلاً بعد ٢٤ و ٩٦ ساعة من التسريب، الأمر الذي يدل على عدم وجود تحمُّل tolerance للبروبوفول. ولكن، كما أُشير سابقاً، سُجلت حديثاً بعض حالات التحمل للبروبوفول.

إن سرعة التسريب اللازمة للتهدئة لدعم التخدير الناحي عند الأصحاء هي نصف ـــ أو أقل من نصف ـــ السرعة اللازمة للتخدير العام (أي ٣٠ إلى ٦٠ مكروغرام/كغ/دقيقة). عند المرضى المسنين (أكبر من ٦٥ سنة) والمنهَكين، من الضروري استخدام سرعات تسريب أقل. وهكذا، من الضروري معايرة سرعة التسريب بشكل إفرادي للحصول على التأثير المرغوب.

ربَط تقريرٌ في عام ١٩٩٢ البروبوفول بعدة وفيات عند الأطفال الذين احتاجوا للتهدئة من أجل التهوية الآلية التالية لإنتان تنفسي علوي، هذه المتلازمة النادرة (الموضحة لاحقاً) قد تحدث أيضاً عند البالغين.

من المزايا المحتملة لاستخدام البروبوفول لتهدئة المرضى في وحدة العناية المشددة أنه يملـــك ـــ على ما يبدو ـــ خصائص مضادة للأكسدة.

بشكل عام، عند تسريب البروبوفول بسرعة أكبر من ٣٠ مكروغرام/كغ/دقيقة، يحدث فقدان ذاكرة عند المرضى. عند مقارنته مع الميدازولام لدعم التهدئة، يؤمن البروبوفول تحكماً مماثلاً أو أفضل وصحواً أسرع. وعند مرضى التهوية الآلية، يُتَرجم الصحو الأسرع إلى نزع أسرع للأنبوب الرغـــامي عند إيقاف التهدئة.

أظهر استخدام البروبوفول لتهدئة المرضى بعد الجراحة القلبية إمكانية سحب الأنبوب الرغامي سريعاً عند هؤلاء المرضى. إن نسبة حدوث تغيرات قلبية وعائية غير مرغوبة وحوادث نقـــص ترويـــة كانت متشابهة عند استخدام أي من البروبوفول أو الميدازولام لتهدئة المرضى بعد جراحـــة المجـــازات الإكليلية.

استُخدم البروبوفول أيضاً بنجاح لـــ patient-controlled sedation، وتم اعتباره أفضل مـــن الميدازولام من أجل هذه التقنية، ربما بسبب بداية تأثيره الأسرع.

البحث السادس

التأثيرات الجانبية ومضادات الاستطباب

أولاً: التأثيرات الجانبية:

التثبيط القلبي الوعائي cardiovascular depression:

إن التأثير الجانبي الأهم عند المباشرة بالبروبوفول هو انخفاض ضغط الدم الجهازي. يبدو أن إضافة أفيون قبل مباشرة التخدير يفاقم الانخفاض في ضغط الدم[١٨]. ربما يخفف التسريب البطيء أو الجرعات الأقل بعد إماهة المرضى بشكل جيد الانخفاضَ في الضغط الشرياني. على العكس، فإن تأثير تنظير الحنجرة والتنبيب الرغامي على الزيادة في كل من التوتر الشرياني الوسطي وسرعة القلب والمقاومة الوعائية الجهازية هي أقل أهمية مع البروبوفول منها مع الثيوبنتال.

التثبيط التنفسي Respiratory depression:

إن توقف التنفس أكثر شيوعاً وأطول مدةً بعد إعطاء البروبوفول منه بعد إعطاء الباربيتورات، وتزداد نسبة حدوثه عند إضافة أفيون[١].

الألم عند الحقن Pain on Injection:

ويحدث عند حوالي ٤٠% من المرضى[١]. إن الألم عند الحقن هو أخف من أو معادل لما يسببه الإيتوميدات، معادل للميثوهكسيتال، وأشد مما يسببه الثيوبنتال. يمكن تخفيف الألم عند الحقن باستخدام وريد كبير، تجنب أوردة ظهر اليد، إضافة الليدوكائين إلى محلول البروبوفول، حقن جرعة صغيرة من الليدوكائين (١٠ملغ) أو حقن أفيون قوي التأثير قصير الأمد قبل البروبوفول بفترة وجيزة.

إن مستحضر البروبوفول في مستحلَب من ثلاثيات الغليسريد متوسـطة السلسـلة medium-chain triglycerides والصويا soya (Propofol-Lipuro) يسبب نسبة أقل من حـدوث الألم (وفي حـال حدوث الألم يكون أخف) بالمقارنة مع المستحضرات الأخرى (التي تستخدم ثلاثيات الغليسريد طويلة السلسلة long-chain) [١].

يبدو أن الحقن الخاطئ للبروبوفول خارج الأوعية أو ضمن الشرايين لا يسبب تأثيراتٍ جانبيةً مهمةً[١].

ظواهر التهيُّج Excitatory phenomena:

وهي أكثر شيوعاً عند المباشرة بالبروبوفول منها مع الثيوبنتال، ولكـن أقـل شـيوعاً مـن الميثوهكستال. سُجلت حالات من الاختلاجات والرمع العضلي myoclonus أثناء الصحو من التخدير بالبروبوفول، بعض هذه التأثيرات تكون متأخرة[١].

التفاعلات التحسسية Allergic reactions:

تحدث أحياناً اندفاعات جلدية. سجلت أيضاً تفاعلات تأقية لكنها أقل شيوعاً من تلك المرافقة للثيوبنتال[١].

إن متلازمة تسريب البروبوفول نادرة، إلا أن المتلازمة المميتة ترافقت مع تسريب البروبوفـول بجرعة ٥ ملغ/كغ/ساعة أو أكثر لمدة ٤٨ ساعة أو أكثر. تم وصف هذه المتلازمة أولاً عنـد الأطفـال ولكن تمت ملاحظتها أيضاً عند البالغين المنهَكين. تتضمن التظاهرات السريرية كلاً من اعتلال العضلة القلبية مع قصور قلب حاد، الحماض الاستقلابي، اعتلال العضلات الهيكلية، ارتفاع البوتاسيوم، ضخامة الكبد، وفرط شحوم الدم. تقترح الأدلة الحالية أن هذه المتلازمة تحدث نتيجة لفشل عملية اسـتقلاب الحموض الدسمة الحرة بسبب تثبيط دخول الحموض الدسمة الحرة إلى المتقدرات وفشل السلسلة التنفسية للمتقدرات[١٨].

ثانياً: مضادات الاستطباب المطلقة:

ربما يكون انسداد الطريق الهوائي والحساسية المعروفة للدواء هما مضادا الاستطباب الوحيدان. يبدو استخدام البروبوفول آمناً عند مرضى البورفيريا. يجب عدم استخدام البروبوفول للتهدئة طويلـة الأمد عند الأطفال (تحت سن ١٧ سنة) في وحدة العناية المشددة بسبب عدد من الحالات التي سجلت فيها آثار سلبية[١].

الفصل الثاني

لمحة عن الكيتامين

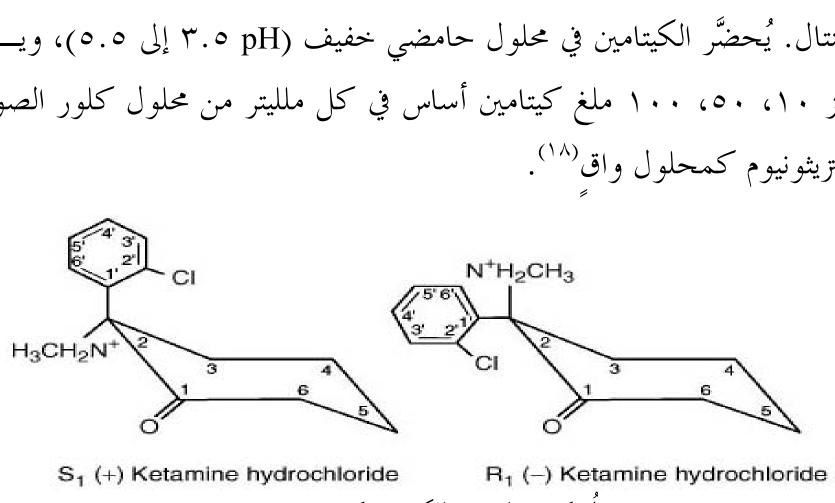
Phencyclidines (Ketamine)

البحث الأول:

الخصائص الكيميائية والفيزيائية

Physicochemical Characteristics

يبلغ الوزن الجزيئي للكيتامين ٢٣٨ كيلودالتون، وهو منحل جزئياً بالماء، ويشكل ملحاً بلورياً أبيض ذو لوغاريتم سلبي لثابت التشرد الحمضي pK_a قدره ٧.٥، وهو أكثر انحلالاً بالدسم ٥ ـــ ١٠ أضعاف الثيوبنتال. يُحضَّر الكيتامين في محلول حامضي خفيف (pH ٣.٥ إلى ٥.٥)، ويأتي المحلول الواسم بتراكيز ١٠، ٥٠، ١٠٠ ملغ كيتامين أساس في كل ملليتر من محلول كلور الصوديوم الحاوي على كلور البنزيثونيوم كمحلول واقٍ[١٨].



المُماكبات الفراغية للكيتامين كما يتم تصنيعه

آلية التأثير:

يتفاعل الكيتامين مع كل من مستقبلات N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)، مســـتقبلات الأفيونات، مستقبلات المونوأمين Monoaminergic، المستقبلات المسكارينية، وقنـــوات الكالســـيوم الحساسة للفولتاج Voltage-sensitive calcium channels(١٦).

الكيتامين مسكنٌ قوي بالتراكيز تحت التخديرية، وربما تكون تأثيراته التســـكينية والتخديريـــة متواسطة بآليات مختلفة. بعكس المخدرات الوريدية الأخرى، لا يتفاعل الكيتـــامين مـــع مســـتقبلات GABA(١٦).

البحث الثاني

الاستقلاب والحرائك الدوائية

أولاً: الاستقلاب Metabolism:

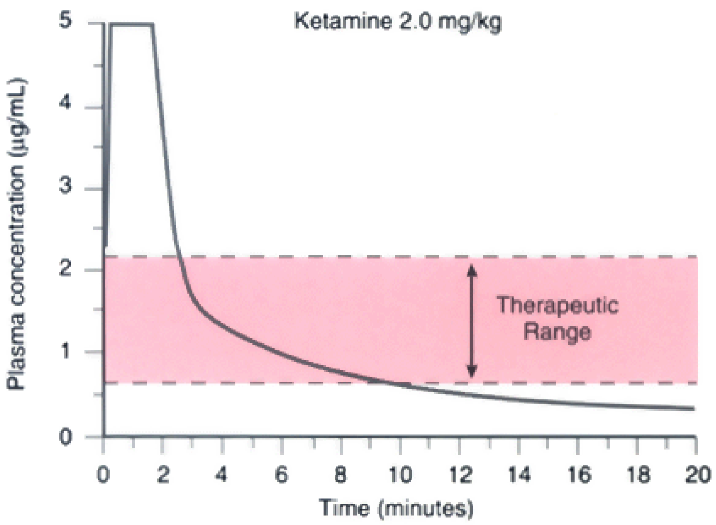
يُستَقلب الكيتامين بواسطة أنزيمات الميكروزومات الكبدية. طريق الاستقلاب الأساسي هـو عملية نزع الميثيل N-demethylation بواسطة أنزيمات Cytochrome P-450 لتشكيل النوركيتامين norketamine (المستقلَب I)، الذي يخضع لعملية إضافة الماءات hydroxylation لتشكيل هدروكسي نوركيتامين hydroxynorketamine. هذه المنتجَات تتحد مع مشتقات الغلوكورونيد المنحلة بالماء وتُطرح في البول. إن فعالية المستقلَبات الرئيسية للكيتامين لم تدرس بعد بشكل جيد، ولكن تبين أن فعالية النوركيتامين أقل بشكل واضح (٢٠% إلى ٣٠%) من فعالية المركب الأصلي، والمعلومات قليلة عن المستقلَبات الأخرى، ولكن من المحتمل أن الكيتامين هو المركب الأكثر فعالية[١٨].

ثانياً: الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

لم تُدرس الحرائك الدوائية للكيتامين بقدر دراسة العديد من المخدرات الوريدية الأخرى. يرتبط ١٢% فقط من الكيتامين بالبروتينات. يتناقص التركيز البدئي الأعظمي بعد الحقن الوريدي نتيجة توزع الدواء، لكن ذلك يحدث بشكل أبطأ منه مع المخدرات الوريدية الأخرى[١٨].

حوالي ٨٠% من الجرعة المحقونة تطرح عبر الكلية على شكل غلوكورونيدات، في حين أن ٢.٥% فقط تُطرح دون تغير، ويبلغ نصف عمر الإطراح حوالي ٢.٥ ساعة. يتباطأ كل من التوزع والإطراح عند المشاركة مع الهالوثان، البنزوديازبينات، أو الباربيتورات[١٨].

يمكن الرجوع إلى جدول الحرائك الدوائية المبين في الفصل السابق. من الجـــدير بالملاحظـــة التوزع السريع الذي يؤدي إلى القصر النسبي في نصف عمر التوزع البطيء (١١ إلى ١٦ دقيقة).



المخطط الزمني الظاهري simulated للمستويات البلاسمية للكيتامين بعد جرعة مباشـــرة قـــدرها ٢ ملغ/كغ. إن المستويات البلاسمية اللازمة للتنويم وإحداث النسيان أثناء الجراحـــة هـــي ٠.٧ إلى ٢.٢ مكغ/مل، ويحدث الصحو عادة بمستويات أقل من ٠.٥ مكغ/مل[١٨].

تنعكس الانحلالية العالية في الدسم للكيتامين على حجم التوزع الكـــبير نســـبياً ، حـــوالي ٣ لتر/كغ، كذلك فإن التصفية عاليةٌ نسبياً وتتراوح بين ٨٩٠ إلى ١٢٢٧ مل/دقيقة، الأمر الذي يترافـــق مع نصف عمر الإطراح القصير نسبياً (٢ إلى ٣ ساعات).

إن التصفية الجسمية الكلية الوسطية mean total-body clearance (١.٤ لتر/دقيقة) معادِلـــةٌ تقريباً للجريان الدموي الكبدي، مما يعني أن التغيرات في الجريان الدموي الكبدي تؤثر على التصـــفية، وهكذا، فإن إعطاء دواء كالهالوثان ـــ الذي ينقص الجريان الـــدموي الكبـــدي ـــ يـــنقِصُ تصـــفية الكيتامين.

تزيد الجرعات المنخفضة من الألفنتانيل حجمَ توزعِ وتصفيةَ الكيتامين، ممـــا يزيـــد التراكيـــز البلاسمية، إضافة إلى ذلك، يزيد الألفنتانيل من انتشار الكيتامين في الدماغ[١٨].

البحث الثالث

الخصائص الدوائية Pharmacology

أولاً: التأثيرات على الجملة العصبية المركزية:

يسبب الكيتامين فقدان وعي وتسكيناً معتمداً على الجرعة، وقد اصطُلح على تسمية الحالـــة التخديرية بـــ التخدير التفارقي Dissociative anesthesia لأن المرضى الذين يأخذون الكيتامين لوحده تظهر عندهم حالة من التصلب (الجمود Catapletic)، بعكس الحالات الأخرى من التخدير التي تشبه النوم العادي[١٨].

يحصل المرضى المخدَّرون بالكيتامين على تسكين قوي ولكنـــهم يُبقـــون أعيُـــنَهم مفتوحـــةً ويحتفظون بالعديد من المنعكسات، فقد يبقى كل من المنعكس القرني، السعال، منعكس البلع موجوداً ولكن يجب عدم اعتبارها منعكساتٍ واقيةً. لا يتذكر المرضى الجراحة أو التخدير، إلا أن النسيان ليس بارزاً مع الكيتامين كما هو مع البنزوديازبينات[١٨].

لأن الكيتامين له وزن جزيئي منخفض، pK_a قريب من الـــ pH الفيزيولوجي، والانحلالية عالية نسبياً في الدسم، فإنه يعبر الحاجز الدموي الدماغي Blood-brain barrier بسرعة ولذلك تكون بدايـــة تأثيره خلال ٣٠ ثانية من الإعطاء، ويحدث التأثير الأعظمي خلال دقيقة واحدة تقريباً.

بعد إعطاء الكيتامين، تتوسع الحدقتان بشكل متوسط وتظهر الرأرأة، ومن الشـــائع حـــدوث دُماع وإلعاب، كذلك تحدث زيادة في مقوية العضلات الهيكلية مترافقةٌ غالباً مع حركـــات متناســـقة coordinated ـــ لكنها تبدو بلا هدف purposeless ـــ في كل من الذراعين، الســـاقين، الجـــذع، والرأس[١٨].

رغم الاختلاف الكبير بين الأفراد، تُعتبَر المستويات البلازمية بين ٠.٦ و ٢ مكغ/مل التراكيزَ الصغرى للتخدير العام، ولكن قد يحتاج الأطفال تراكيزَ أعلى بقليل (٠.٨ إلى ٤ مكغ/مل). إن مـــدة

التخدير بعد إعطاء الكيتامين بجرعة وحيدة كافية للتخدير العام (٢ ملغ/كغ وريدياً) هـــي ١٠ إلى ١٥ دقيقة، و التوجه الكامل للأشخاص والمكان والزمان يحدث خلال ١٥ إلى ٣٠ دقيقة[١٨].

تعتمد مدة التخدير بالكيتامين على الجرعة؛ حيث تحقق الجرعات الأكبر تخديراً أطول، كذلك يُطيل استخدام مخدرات أخرى مشارِكة زمن الصحو.

بما أن العلاقة بين المستوى الدموي للكيتامين والتأثيرات على الجملة العصبية المركزية جيـــدة نسبياً، يبدو أن القصر النسبي في مدة تأثير الكيتامين ناجم عن إعادة انتشاره من الـــدماغ والـــدم إلى أنسجة أخرى في الجسم، وهكذا، فإن انتهاء التأثير بعد جرعة وحيدة من الكيتامين ناتج عـــن إعـــادة انتشار الدواء من الأنسجة الأكثر تروية إلى الأنسجة الأقل تروية. إن المشـــاركة مـــع بنزوديـــازبين (مشاركة شائعة عملياً) قد تطيل تأثير الكيتامين[١٨].

يؤمن الكيتامين تسكيناً معتبراً بعد الجراحة. إن المستوى البلاسمي الذي ترتفع عنده عتبـــة الألم هو ٠.١ مكروغرام/مل أو أكثر، مما يعني أن هناك فترة معتبرة من التسكين بعد الجراحة عند التخـــدير بالكيتامين، وأنه يمكن استخدام الجرعات تحت التخديرية لتسكين الألم. لقد تبيَّن أن الكيتامين يثـــبط فرط التحسس المركزي لمستقبلات الألم، وهو كذلك يخفف التحمُّل الحاد بعد إعطاء الأفيونات. وتشير بعض الأدلة إلى أن الكيتامين يرتبط بمستقبلات الأفيونات في الدماغ والنخاع الشوكي، وهذه الخاصية قد تكون مسؤولة عن بعض التأثيرات المسكنة. من المسلَّم به أن التأثير المسكن للكيتامين على النخـــاع الشوكي ناجم عن تثبيط فعالية عصبونات القرن الخلفي. ينقِص الاستخدام الوقائي للكيتـــامين بعـــد الجراحة الحاجة إلى الأفيونات[١٨].

رغم أنه تم استخدام أدوية كثيرة لمعاكسة تأثير الكيتامين، لا يوجد حتى الآن ضاد معـــروف للمستقبلات يعاكس جميع تأثيرات الكيتامين على الجملة العصبية المركزية.

يزيد الكيتامين كلاً من الاستقلاب في الدماغ، الجريان الدموي الدماغي CBF، والتوتر داخل القحف. بسبب التأثيرات المنبِّهة للجملة العصبية المركزية ـــ والتي يمكن كشفُها بتطور فعالية معممة من نمط موجة ثيتا على تخطيط الدماغ الكهربائي إضافة إلى فعالية تشبه الصرع الكبير في الحُصين ـــ يزيد الكيتامين $CMRO_2$. هناك زيادة في CBF والتي تبدو أنها أكبر من الزيادة التي يسببها ارتفاع $CMRO_2$. مع الزيادة في CBF إضافة إلى الزيادة المعممة في استجابة الجهاز العصبي الودي، هناك زيادة في التـــوتر داخل القحف بعد إعطاء الكيتامين. يُمكن معاكسة (إعاقة) الزيادة في كـــل مـــن $CMRO_2$ و CBF باستخدام الثيوبنتال أو الديازيبام[١٨].

يبدو أن استجابة الأوعية الدماغية لثاني أوكسيد الكربون تبقى دون تغير مع الكيتامين، لذلك فإن إنقاص $PaCO_2$ يعدل ارتفاع التوتر داخل القحف بعد إعطاء الكيتامين[١٨].

يُحدِث الكيتامين ــ كغيره من عائلة phencyclidines ــ ردودَ فعلٍ نفسيةً غير مرغوبة أثناء الصحو من التخدير والتي تُسمى (Emergence reactions). من التظاهرات الشائعة لردود الفعل هذه (والتي تتنوع في الشدة والتصنيف): الأحلام السعيدة vivid dreaming، التجارب خارج الجسم extracorporeal experiences (إحساس المريض بأنه يطفو خارج جسمه)، والأوهام illusions (التفسير الخاطئ لتجربة حسية خارجية حقيقية). هذه الأحلام والأوهام تترافق عادة مع الهياج، التخليط، الشَّمَق euphoria، والخوف. تحدث عادة في الساعة الأولى من الصحو و تخف خلال ساعة إلى عدة ساعات. تم افتراض أن ردود الفعل النفسية للصحو تالية لضعف أنوية الاتصال السمعية والبصرية الناجم عن الكيتامين، مما يؤدي إلى التفسير الخاطئ للمنبهات السمعية والبصرية. تتراوح نسبة الحدوث من نسب منخفضة (٣% ــ ٥%) إلى نسب عالية (١٠٠%)، ربما يكون المجال السريري المناسب ١٠% إلى ٣٠% من البالغين الذين يأخذون الكيتامين كمخدر وحيد أو كدواء رئيسي في التخدير[١٨].

كثيرةٌ هي الأدوية التي استُخدمت لإنقاص وتخفيف ردود الفعل بعد الجراحة، ويبدو أن البنزوديازبينات هي الأكثر فعالية لتخفيف ومعالجة هذه الظاهرة، ومنها ميدازولام، لورازيبام، ديازيبام وذلك بآلية غير معروفة، ولكن من المحتمل أن كلاً من الفعل المهدّئ والمحدث للنسيان للبنزوديازبينات يجعلها أفضل من المهدئات والمنومات الأخرى[١٨].

ثانياً: التأثيرات على الجهاز التنفسي:

إن تأثير الكيتامين على الآلية المركزية للتنفس خفيف جداً، الأمر الذي ينعكس على عدم تغير الاستجابة لثاني أوكسيد الكربون. قد يحدث نقص مؤقت (لمدة ١ إلى ٣ دقائق) في التهوية بالدقيقة minute ventilation بعد الحقن الوريدي لجرعة مباشرة من الكيتامين (٢ ملغ/كغ). قد تحدِث الجرعات العالية جداً توقف التنفس، لكن هذا نادراً ما يشاهَد[١]. لا تتغير عادةً غازات الدم الشرياني عند استخدام الكيتامين لوحده للتخدير أو التسكين، ولكن، عند استخدام أدوية مساعِدة للتخدير أو التهدئة، قد يحدث التثبيط التنفسي. تبين أن الكيتامين يؤثر على التحكم بالتهوية عند الأطفال ويجب اعتباره مثبطاً تنفسياً عند إعطائه (للأطفال) حقناً bolus[١٨].

الكيتامين مرخٍ للعضلات الملساء القصبية. فعند إعطائه لمرضى تحسس الطرق الهوائية والتشنج القصبي، تتحسن المطاوعة الرئوية. إن فعالية الكيتامين مشابهة للهالوثان أو الإنفلوران في الوقاية من تشنج القصبات المحدَث تجريبياً، وربما تكون آلية هذا التأثير نتيجةَ الاستجابة المقلدة للودي، ولكن الدراسات على العضلات الملساء القصبية المعزولة أظهرت أن الكيتامين يمكن أن يعاكس مباشرةً التأثيراتِ المُشنِّجة للكارباكول والهستامين. بسبب تأثيره الموسِّع للقصبات، استُخدم الكيتامين لمعالجة الحالة الربوية status asthmaticus المعندة على العلاج الاعتيادي(١٨).

من المشاكل التنفسية المحتملة ــ خاصة عند الأطفال ــ فرط اللعاب الذي يتلو إعطاء الكيتامين. قد يسبب فرط اللعاب انسداداً في الطرق الهوائية العلوية، والذي قد يختلط بتشنج الحنجرة. إضافة إلى ذلك، رغم أن منعكسات البلع والسعال والعطاس والتهوع تبقى سليمة نسبياً بعد إعطاء الكيتامين، هناك ما يدل على أنه قد يحدث استنشاق صامت أثناء التخدير بالكيتامين(١٨).

ثالثاً: التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي:

للكيتامين تأثيرات فريدة على الجهاز القلبي الوعائي. ينبه الكيتامين الجهاز القلبي الوعائي ويترافق عادة مع زيادة في كل من التوتر الشرياني، سرعة القلب، وحصيل القلب. إن الارتفاع في هذه المتحولات الهيموديناميكية يترافق مع زيادة العمل القلبي وبالتالي زيادة الحاجة للأوكسجين. يستطيع القلب السليم زيادة الإمداد بالأوكسجين بزيادة حصيل القلب وإنقاص مقاومة الأوعية الإكليلية بحيث يصبح الجريان الدموي الإكليلي مناسباً لزيادة الحاجة من الأوكسجين(١٨).

لا تتعلق التغيرات الهيموديناميكية بجرعة الكيتامين (أي أنه لا يوجد فرق هيموديناميكي عند إعطاء ٠.٥ أو ١.٥ ملغ/كغ وريدياً). من المثير للاهتمام أيضاً أن إعطاء جرعة ثانية من الكيتامين يحدث تغيرات هيموديناميكية أقل من أو حتى معاكسة لتلك المحدثة بالجرعة الأولى(١٨).

إن التغيرات الهيموديناميكية بعد مباشرة التخدير بالكيتامين متماثلة عند المرضى الأصحاء ومرضى العديد من الآفات القلبية الخلقية أو المكتسبة. عند مرضى الآفات القلبية الخلقية، لا تحدث أي تغيرات مهمة في جهة التحويلة Shunt أو حجمها أو في الأكسجة الجهازية بعد مباشرة التخدير بالكيتامين. عند مرضى ارتفاع توتر الشريان الرئوي (كآفات الصمام التاجي وبعض الآفات الخلقية)، يبدو أن الكيتامين يسبب زيادة في المقاومة الوعائية الرئوية أكثر من الزيادة في المقاومة الوعائية الجهازية.

تبقى الآلية التي ينبه بها الكيتامين جهاز الدوران مبهمةً. يبدو أنها ليست آلية محيطية (كتثبيط منعكس الضغط)، لكنها تبدو مركزية. تشير بعض الأدلة إلى أن الكيتامين يعدِّل عمل مستقبلات

الضغط من خلال التأثير على مستقبلات NMDA في نواة السبيل الوحيد **nucleus tractus solitaries**. يسبب حقن الكيتامين مباشرة إلى الجملة العصبية المركزية استجابة هيموديناميكية فورية من قِبل الجهاز العصبي الودي، يسبب الكيتامين أيضاً تحرر النورإبينفرين من العصبونات الودية، والذي يمكن كشفُه في الدم الوريدي. يُمكن معاكسة هذا التأثير بالباربيتورات، البتروديازبينات، والدروبريدول(١٨).

إن تنبيه الجهاز القلبي الوعائي ليس مرغوباً دائماً، وقد استخدمت طرق دوائية محدَّدة لمعاكسة تسرع القلب وارتفاع التوتر الشرياني الجهازي المحدَثين بالكيتامين. تتضمن الطرق الناجحة استخدامَ الحاصرات الأدرينرجية (لكل من مستقبلات α و β)، بالإضافة إلى عدة موسعات وعائية، والكلونيدين. وعلى أية حال، ربما تكون المقاربة الأنجع هي إعطاء البتروديازبينات، حيث تخفف الجرعات الخفيفة من كل من الديازيبام، الفلونيترازيبام، والميدازولام التأثيرات الهيموديناميكية للكيتامين. من الممكن أيضاً تخفيف تسرع القلب وارتفاع التوتر الشرياني المسبِّبين بالكيتامين باستخدام تقنية التسريب المستمر مع أو بدون بتروديازبين(١٨).

تخفف المخدرات العامة الأخرى، خاصة المخدرات الإنشاقية، التأثيرات الهيموديناميكية للكيتامين.

قد يسبب الكيتامين تثبيطاً هيموديناميكياً في حالة التخدير العميق حيث لا يترافق إعطاؤه مع الاستجابة الودية(١٨).

البحث الرابع

استخدامات الكيتامين

إن الخصائص الفريدة المتعددة للكيتامين، وخاصة ميلُه لإحداث ردود فعل غير مرغوبة عند الصحو، وضعت الكيتامين خارج حقل الاستخدام السريري الروتيني، ولكن رغم ذلك، فإن للكيتامين موقعَه الهام في الممارسة التخديرية عندما تُستطَبُّ فعاليته الفريدة المقلِّدة للودي والموسعة للقصبات أثناء مباشرة التخدير. يُستخدم الكيتامين للتحضير premedication، التهدئة، مباشرة ودعم التخدير العام. أصبح هناك اهتمام متزايد باستخدام الكيتامين الروتيني بجرعات منخفضة (١٠ إلى ٢٠ ملغ) للتسكين الوقائي وربما الوقاية من تحمل الأفيونات وفرط التألم.

مباشرة التخدير العام *
٠.٥ ــ ٢ ملغ/كغ وريدي
٤ ــ ٦ ملغ/كغ عضلي
دعم التخدير العام
٠.٥ ــ ١ ملغ/كغ وريدي حسب اللزوم مع ٥٠% N_2O في O_2
١٥ ــ ٤٥ مكغ/كغ/دقيقة وريدي مع ٥٠% ــ ٧٠% N_2O في O_2
٣٠ ــ ٩٠ مكغ/كغ/دقيقة وريدي بدون N_2O
التهدئة والتسكين
٠.٢ ــ ٠.٨ ملغ/كغ وريدي خلال ٢ــ٣ دقائق
٢ ــ ٤ ملغ/كغ عضلي
التسكين الوقائي
٠.١٥ ــ ٠.٢٥ ملغ/كغ وريدي
* تُستخدم الجرعات الأدنى في حال مشاركة أدوية أخرى كالميدازولام أو الثيوبنتال

استخدامات الكيتامين وجرعاته[١٨]

أولاً: مباشرة ودعم التخدير:

يمثل المرضى ذوو الخطورة العالية (ASA class IV) والذين لديهم اضطرابات تنفسية أو قلبيـــة وعائية (باستثناء الداء القلبي الإقفاري) الغالبيةَ العظمى للمرضى المختارين لمباشرة التخدير بالكيتـــامين. إن المباشرة بالكيتامين مناسبة بشكل خاص لمرضى تشنج القصبات الهوائية أو مرضى الوهط الـــدوراني الناجم عن نقص الحجم أو اعتلال العضلة القلبية (وليس أمراض الشـــرايين الإكليليـــة). إن توســـيع القصبات و التسكين العميق الذي يسمح باستخدام تراكيز عالية من الأوكسجين يجعل الكيتامين خياراً ممتازاً للمباشرة عند مرضى التحسس في الطرق الهوائية(١٨).

كذلك فإن الأصحاء من ضحايا الرضوض الذين لديهم فقد كثير للدم مرشحون للمباشـــرة السريعة rapid-sequence بالكيتامين. كذلك قد يستفيد مرضى الصدمة الإنتانية من الكيتامين، ولكن قد يصبح تأثير الكيتامين المثبط للعضلة القلبية ظاهراً في هذه الحالات إذا سبب الرض أو الإنتان نضوب مخازن الكايتكول أمين قبل وصول المريض إلى غرفة العمليات. إن استخدام الكيتامين عند هؤلاء المرضى لا يتطلب تحضيراً معيناً قبل الجراحة، بما في ذلك تعويض حجم الدم(١٨).

من الأمراض القلبية الأخرى التي يمكن تدبيرها جيداً عبر التخدير بالكيتامين سِـــطامُ القلـــب و التهاب التامور العاصر، إن كونَ الكتيامين يحافظ على سرعة القلب والضغط في الأذينة اليمنى مـــن خلال تأثيراته المنبهة للودي يجعله خياراً ممتازاً لمباشرة ودعم التخدير في هذه الحالات(١٨).

كذلك غالباً ما يستخدم الكيتامين عند مرضى الآفات القلبية الخلقية، خاصة تلك المترافقة مع تحويلة من الأيمن إلى الأيسر(١٨).

يمكن إعطاء الكيتامين بالمشاركة مع الديازيبام أو ميدازولام بالتسريب المستمر لإحداث تخديرٍ قلبيٍّ جيد عند مرضى الآفات الصمامية ونقص التروية القلبية، حيـــث أن مشـــاركة بترودديـــازبين أو (بترودديازبين و سوفنتانيل) مع الكيتامين تخفف أو تلغي تسرع القلب وارتفاع الضغط غير المرغـــوبين، بالإضافة إلى تخفيف الاضطراب النفسي بعد الجراحة. تسبب هذه التقنية أقل اختلاطاتٍ هيموديناميكية ممكنة، مع تسكين عميق ونساوة موثوقة، وكذلك نقاهةً هادئة دون حوادث تُذكَر. لم تُجرَ مقارنة بين هذه التقنية وبين التسريب المستمر لبترودديازبين مع أفيون(١٨).

عند مرضى الاكتئاب المشخَّص، فإن إعطاء جرعات صغيرة من الكيتامين عند مباشرة التخدير قد حسَّن حالة الاكتئاب بعد الجراحة بالمقارنة مع الشاهد(١٨).

استُخدم الكيتامين بجرعات منخفضة كمسكن بعد الجراحة الصدرية، إن غياب الخصائص المثبطة للتنفس وتأثيره المسكن المماثل للمبريدين يجعله خياراً ثالثاً عندما نرغب بتجنب المخدرات narcotics بسبب تأثيراتها المثبطة للتنفس ويكون هناك سبب يمنع استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كالكيتورولاك. كذلك فإن استخدام الكيتامين للتسكين يؤخذ بعين الاعتبار عند مرضى الربو. إن إعطاء الكيتامين بجرعات منخفضة (١٠ إلى ٢٠ ملغ) قبل الجراحة يُنقص الحاجةَ للمسكنات بعد الجراحة(١٨).

إن حقن الكيتامين في ذيل الفرس caudal أو فوق الجافية (٠.٥ إلى ١ ملغ/كغ) يُسَجَّل بشكل متزايد. رغم أن فعالية هذه الجرعات من الكيتامين تبدو مثبتة، إلا أن أمان هذه التقنية لم يُثبت بشكل قاطع(١٨).

ثانياً: التهدئة:

الكيتامين مناسبٌ بشكل خاص لتهدئة الأطفال الذين سيخضعون لإجراءات بعيداً عن غرفة العمليات. تحدث ردود فعل الصحو بشكل أقل عند الأطفال منه عند الكبار، وهذه الخاصية تجعل الكيتامين عند الأطفال متعدد الاستعمالات. يستخدم الكيتامين ـــ للتهدئة أو التخدير العام أو كليهما ـــ للإجراءات التالية عند الأطفال: القثطرة القلبية، العلاج الشعاعي، الدراسات الشعاعية، تغيير الضمادات، والإجراءات السنية. ينصح بأخذ الحذر عند استخدام الكيتامين من أجل القثطرة القلبية عند الأطفال الذين لديهم ارتفاع في المقاومة الوعائية الرئوية لأن الكيتامين قد يفاقم هذه الأخيرة(١٨).

غالباً ما يُستخدم الكيتامين بشكل متكرر عند نفس المريض. لسوء الحظ، لا يزودنا الأدب الطبي بمعلومات عن عدد المرات الممكنة لاستعمال الكيتامين بأمان عند نفس الشخص، أو فيما إذا كان تواتر الإعطاء متعلقاً بالتحمل بعد الاستعمال المتكرر، أو فيما إذا كان الاستخدام المتكرر أو المديد يحدث تأثيرات ضارةً.

عموماً، تستخدم جرعة تحت تخديرية (أقل من ١ ملغ/كغ وريدياً) لتغيير الضمادات، تعطي هذه الجرعة حالة ملائمة للعمل ولكن مع عودة سريعة إلى الوظائف الطبيعية بما في ذلك استئناف الطعام الذي له أهمية في الحفاظ على تغذية مناسبة عند مرضى الحروق.

غالباً ما تتم مشاركة الكيتامين مع دواء تحضيري مؤلف من أحد الباربيتورات أو البنزوديازبينات و أحد مضادَّات الإلعاب (كالغليكوبيرولات) لتسهيل التدبير. ينقص التحضير الدوائي

الجرعة المطلوبة من الكيتامين، كما يُنقص مضاد الإلعابِ فرط اللعاب الذي كون إشـــكالياً في بعـــض الأحيان(١).

عند البالغين والأطفال، يمكن استخدام الكيتامين كداعم أو مكمِّل للتخدير النـــاحي وذلـــك لزيادة الفائدة من التخدير الموضعي البدئي. في هذه الحالة، يمكن اســـتخدام الكيتـــامين قبـــل تطبيـــق الحصارات المؤلمة painful blocks، ولكن الأشيع أن يُستخدَم للتهدئـــة أو التخـــدير الـــداعم أثنـــاء الإجراءات الطويلة أو المزعِجة. عند استخدامه لدعم التخدير الناحي، فإن الكيتامين (٠.٥ ملغ/كـــغ وريدياً) مع الديازيبام (٠.١٥ ملغ/كغ وريدياً) هو أفضل تحملاً من قبل المرضى دون أن يترافـــق مـــع زيادة في الآثار الجانبية بالمقارنة مع عدم إعطاء مهدئ. يمكن أيضاً مشاركة الكيتامين بجرعات صـــغيرة مع النتروس أوكسيد والبروبوفول لدعم التخدير الموضعي. تُستخدَم هذه التقنيات من إعطاء الكيتامين عند المرضى داخل المشفى والمرضى الخارجيين، ورغم ارتياح المرضى وتعاونهم، قد تحدث الأحـــلام أو ردود فعل الصحو المزعجة الأخرى(١٨).

عند المرضى الخارجيين، يُنصح بكل من التحضير بالميدازولام، مشاركة تسريب البروبوفـــول، وإعطاء الكيتامين بشكل متقطع (للتسكين) بجرعات أقل من ٣ ملغ/كغ(١٨).

البحث الخامس

الجرعات وطرق الإعطاء

يعطى الكيتامين وريدياً، عضلياً، فموياً، أنفياً، عبر المستقيم، وفوق الجافية كمحلول خالٍ من الواقيات. معظم الاستخدام السريري يتضمن السبيل العضلي والوريدي، والتي يصل بعدَها سريعاً إلى مستوياته العلاجية. تعتمد الجرعة على التأثير العلاجي المرغوب وطريق الإعطاء (كما هو مبين في الجدول أعلاه).

بسبب تأثيراتها الجانبية، تتطلب معظم الأدوية المخدرة إنقاصَ الجرعة عند المسنين والمرضى المنهكين، وهذه الممارسة قد تكون واضحة مع الكيتامين، رغم أن المعلومات الداعمة لهذه التوصية غير متوفرة. ربما يكون المرضى المنهكون لفترة طويلة قد استنفذوا مخازنهم من الكاتيكول أمين وبالتالي معرضين لتأثيرات الكيتامين المثبطة للدوران[١٨].

يمكن إعطاء الكيتامين فوق الجافية وضمن القِراب intrathecal لضبط الألم أثناء وبعد الجراحة.

تحدث ذروة التأثير بالطريق الوريدي خلال ٣٠ إلى ٦٠ ثانية. بعد الحقن العضلي، يبدأ التأثير بعد حوالي ٥ دقائق، مع ذروة تأثير بعد حوالي ٢٠ دقيقة. تُحدِث جرعةٌ فموية قدرها ٣ إلى ١٠ ملغ/كغ تأثيراً مهدئاً خلال ٢٠ إلى ٤٥ دقيقة. إن التسريب الوريدي المستمر للكيتامين مع أو بدون أدوية مشاركة هو الطريقة المثلى للحفاظ على المستويات الدموية في المجال العلاجي[١٨].

تسمح المشاركة مع أدوية أخرى كالبنزوديازبينات بإنقاص جرعة الكيتامين وبالتالي تحسين الصحو وإنقاص ردود فعل الصحو. إن مشاركة الكيتامين مع البروبوفول تعطي تأثيراً مُضافاً additive بشكل مُطلق ، وليس تأثيراً تآزرياً synergistic، لذلك، تُنقص جرعة كل منهما إلى النصف تقريباً عند استخدامهما معاً لمباشرة التخدير[١٨].

للتهدئة، يمكن إعطاء الكيتامين عضلياً إذا رغب المريض بتجنب الإحساس بفتح الوريد، كذلك يُمكن إعطاء الكيتامين فموياً بجرعة ٣ إلى ١٠ ملغ/كغ.

البحث السادس

الآثار الجانبية ومضادات الاستطباب

تمت مناقشة ردود فعل الصحو النفسية سابقاً. تتعلق مضادات استطباب الكيتامين بآليات دوائية وحالات مرضية محددة. يجب عدم استخدام الكيتامين عند مرضى ارتفاع التوتر داخل القحف والآفات الشاغلة لحيز داخل القحف لأنه قد يرفع التوتر داخل القحف وسُجلت حالات من توقف التنفس بوجود هذه الاضطرابات[١٨].

كذلك يُمنع استخدام الكيتامين عند مرضى الأذيات العينية المفتوحة أو الاضطرابات العينية الأخرى، والذين قد يسبب الكيتامين عندهم ارتفاعاً مؤذياً في الضغط داخل العين[١٨].

بما أن الكيتامين يميل لإحداث ارتفاع توتر شرياني وتسرع قلب مترافق مع زيادة حاجة العضلة القلبية للأوكسجين، فهو مضاد استطباب كمخدر وحيد عند مرضى نقص التروية القلبية، وبصورة مشابهة، من غير الحكمة إعطاء الكيتامين لمرضى أمهات الدم الوعائية بسبب احتمال التغير المفاجئ في التوتر الشرياني[١٨].

الأمراض النفسية كالفُصام أو وجود قصة سابقة للآثار الجانبية النفسية للكيتامين يشكلان أيضاً مضاد استطباب. إضافة إلى ذلك، يجب أخذ الحذر من استخدام الكيتامين عند احتمال حدوث هذيان delirium بعد الجراحة من أسباب أخرى (كالهذيان الارتعاشي، رضوض الرأس) حيث يدخل التأثير النفسي للكيتامين في التشخيص التفريقي.

تتضمن الآثار الجانبية الأخرى زيادة فعالية الحاصرات العصبية العضلية غير المزيلة للاستقطاب بآلية غير معروفة.

أخيراً، بما أن حافظ الكيتامين (كلوروبوتانول) ذو سمية عصبية، فإن الحقن تحت العنكبوتي مضاد استطباب، وربما يكون من غير الحكمة إعطاء الدواء فوق الجافية لهذا السبب[١٨]. لم تُصادق هيئة الدواء والغذاء FDA على استخدام الكيتامين فوق الجافية أو ضمن القِراب intrathecal.

الفصل الثالث

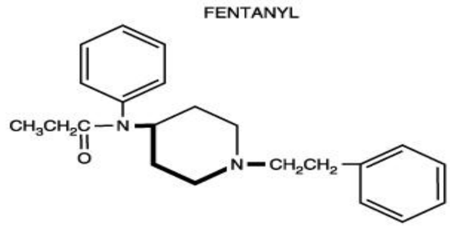
لمحة عن الأفيونات (فنتانيل)

تُعتبر الأفيونات المسكناتِ الأكثر استخداماً لمعالجة الألم المتوسط إلى الشديد، ورغم ذلك مـــا تزال هناك فجوات كثيرة في معلوماتنا حول خصائصها الدوائية والسريرية.

آلية التأثير:

تتحد الأفيونات مع مستقبلات نوعية موجودة في الجهاز العصبي المركزي والأنسجة الأخرى. تم التعرف على أربعة أنماط من مستقبلات الأفيونات: ميو (μ) ولها تحت نوعين μ-1 و μ-2، غابا (κ)، دلتا (δ)، سيغما (σ). رغم أن الأفيونات تحدث بعض التهدئة، فإن معظم فعاليتها تكمن في التسكين. تعتمد الحرائك الدوائية لكل أفيون على كل من المستقبل الذي يرتبط به، ألفته للارتبـــاط بالمســـتقبل، وكون المستقبل مفعَّلاً. رغم أن كلاً من شواد الأفيونات وضوادها تتحد مع مستقبلات الأفيونات، فإن الشادات فقط تستطيع تفعيل المستقبلات[١].

يثبط تفعيلُ مستقبل الأفيون التحررَ قبل المشبكي والاستجابة بعد المشبكية للناقلات العصـــبية المنبِّهة (كالأستيل كولين والمادة P) من العصبونات المستقبِلة للأذية. قد تتضمن الآلية الخلوية تغيرات في انتقال شوارد الكالسيوم والبوتاسيوم. يمكن تعطيل انتقال نبضات الألم في مستوى القرن الخلفي للنخاع الشوكي عبر حقن الأفيونات ضمن القِراب أو فوق الجافية. رغم أن معظم تأثير الأفيونات يكون على الجملة العصبية المركزية، تم عزل مستقبلات الأفيونات من الأعصاب المحيطية الودية والجسمية[١٦].



البنية الكيميائية للفنتانيل[١٠]

الخصائص الدوائية Pharmacology:

أولاً: التأثير على جهاز التنفس:

قد تسبب الأفيونات تثبيطاً تنفسياً خاصة عند المسنين والولدان وعند إعطائهـــا دون معـــايرة التأثير بحسب الاستجابة التسكينية. تنقص الحساسية لثاني أوكسيد الكربون حتى مع الجرعات الصغيرة من الأفيونات، وسبب ذلك هو تثبيط حساسية العصبونات على الوجه البطني من البصلة السيسائية[١].

الأفيونات فعالة في تثبيط استجابة الشدة stress response لتنظير الحنجرة والمنـــاورات علـــى الطرق الهوائية. كما أنها قد تُنقص التراكيز البلاسمية لكل من الأفيونات والكورتيزول وهرمونات الشدة الأخرى وذلك عبر تثبيط المحور النخامي الكظري الأمر الذي يؤدي لإنقاص الفعالية الودية المركزيـــة والتأثير على الاستجابة العصبية ـــ الغدية المركزية[١].

تثبط الأفيونات كذلك فعالية السعال ووظيفة الأهداب الأمر الذي يقلل تنظيـــف المفـــرزات ويسبب ذات رئة ركودية hypostatic، خاصة عندما تترافق الأفيونات مع التهدئة والتثبيط التنفسي[١].

ثانياً: التأثير على الجهاز القلبي الوعائي:

عند المرضى ذوي الحجم السوي، لا تحدث معظم الأفيونات تثبيطاً مهمـــاً للجهـــاز القلـــبي الوعائي. ولكن إذا حدث تحررٌ للهستامين، قد يحدث تسرع قلب، نقص في المقاومة الوعائية الجهازية، ونقص في التوتر الشرياني[١].

قد يحدث بطء قلب عند استخدام بعض الأفيونات، وهو أكثر وضوحاً مع الفنتانيل منه مـــع المورفين وقد يؤدي أحياناً إلى انخفاض في التوتر الشرياني وحصيل القلب[١٦].

لا يوجد تأثير مباشر للأفيونات على مستقبلات الضغط ولكن قد يحدث نقص خفيف في كل من الحِمْل القَبْلي والبَعْدي. لا تؤثر الأفيونات على التنظيم الذاتي للدوران الدماغي، ولكن إذا كـــان هناك تثبيط تنفسي فإن الزيادة الناجمة في $PaCO_2$ قد تسبب زيادة في الجريان الدموي الدماغي[١].

تُنقِص الأفيونات التحرر الودي المركزي، لذلك فإنها قد تسبب وهطاً دورانياً عند المرضى المعتمدين على زيادة الفعالية الودية للحفاظ على الحالة الهيموديناميكية، قد يكون هذا الوهط الدوراني شديداً خاصة عند الحقن الوريدي السريع لأفيونات شديدة الفعالية(١).

ثالثاً: تأثيرات أخرى:

يحدث الغثيان والإقياء بنسبة كبيرة بعد إعطاء معظم الأفيونات بسبب تنبيه المستقبلات الكيماوية البصلية في خط الزناد(١).

الصلابة العضلية اختلاط معروف لاستعمال الأفيونات، خاصة بعد الحقن الوريدي لمركبات phenylpiperidine قوية الفعالية، وقد ينجم عن ذلك مشاكل مهمة في التهوية بسبب صلابة جدار الصدر ونقص المطاوعة التنفسية. يُمكن تخفيف الصلابة العضلية عبر إعطاء أدوية المباشَرة والبنزوديازيبينات، ويُمكن معاكسَتها بالنالوكسون أو الوقاية منها بالحاصرات العصبية العضلية(١).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

الامتصاص:

يتوافر الفنتانيل بأشكال متنوعة للإعطاء الجهازي، عبر الجلد، أو عبر المخاطيات. بسبب النسبة العالية من الاستقلاب الأولي First-pass metabolism (حوالي ٧٠%)، فإنه لا يُعطى عبر الفم. الفنتانيل أكثر فعالية بحوالي ٨٠ ــ ١٠٠ مرة من المورفين في الحالة الحادة، وحوالي ٣٠ ــ ٤٠ مرة عند إعطائه بشكل مزمن (اللصاقات الجلدية بطيئة التحرر). عند الإعطاء عبر الجلد، تعمل اللصاقة و الأدمة الواقعة تحتها كخزان، ولا يصل التركيز البلاسمي إلى مستوى ثابت حتى ١٥ ساعة من تطبيق اللصاقة، كذلك ينخفض التركيز البلاسمي ببطء بعد نزع اللصاقة (نصف العمر ١٥ ــ ٢٠ ساعة) (١).

إن امتصاص سترات الفنتانيل عبر مخاطية الفم "مصّاصة الفنتانيل" هو طريقة فعالة للتسكين والتهدئة، وهو ذو بداية تأثير سريعة (١٠ دقائق) للتسكين والتهدئة عند الأطفال (١٥ ــ ٢٠ مكغ/كغ) والبالغين (٢٠٠ ــ ٨٠٠ مكغ) (١٨).

إن الوزن الجزيئي المنخفض والانحلالية العالية في الدسم للفنتانيل يسمح بالامتصاص عبر الجلد (لُصاقة الفنتانيل)، تعتمد كمية الفنتانيل المتحرّرة بشكل أساسي على مساحة سطح اللصاقة ولكن يمكن أن تتعلق بعوامل جلدية موضعية (كالجريان الدموي). إن تثبيت مستودع للفنتانيل في الأدمة العلوية

يؤخر الامتصاص الجهازي في الساعات الأولى. يرتفع التركيز المصلي للفنتانيل بشكل هضبي خلال ١٤ ـــ ٢٤ ساعة من التطبيق ويبقى ثابتاً حتى ٧٢ ساعة. إن الامتصاص المستمر من المستودع الجلدي مسؤول عن الهبوط البطيء في المستوى المصلي بعد نزع اللصاقة[١٦].

التوزُّع:

إن نصف عمر التوزع لجميع الأفيونات سريعٌ إلى حد ما (٥ ـــ ٢٠ دقيقة). إن الانحلالية العالية بالدسم للفنتانيل تترافق مع بداية سريعة وفترة تأثير قصيرة (١ ـــ ١,٥ ساعة). قد تحتفظ الرئتان بكمية مهمة من الأفيونات المنحلة بالدسم (القبط الأولي firs-pass uptake) والذي يعود لاحقاً للانتشار في الدوران الجهازي. تعتمد كمية القبط الرئوي على التراكم السابق لدواء آخر (تَنقص)، التدخين (تزداد)، والمشاركة مع مخدر إنشاقي (تزداد)[١٠].

تؤدي إعادة التوزع redistribution إلى إنهاء عمل الجرعات الصغيرة من الأفيونات، أما الجرعات الكبيرة فيجب أن تعتمد على الاستحالة البيولوجية لإنقاص المستويات البلاسمية بشكل كافٍ[١٠].

الاستقلاب Metabolism:

تعتمد معظم الأفيونات على الكبد من أجل الاستقلاب. يُستقلب الفنتانيل بشكل أساسي في الكبد بعملية نزع الميثيل N-demethylation التي ينتج عنها مستقلبه الأساسي وهو النورفنتانيل Norfentanyl الذي يعتبر مستقلباً غير فعال يُطرح عبر الكلية ويمكن كشفه في البول بعد ٧٢ ساعة من إعطاء جرعة وريدية وحيدة من الفنتانيل[١٦].

الإطراح Excretion:

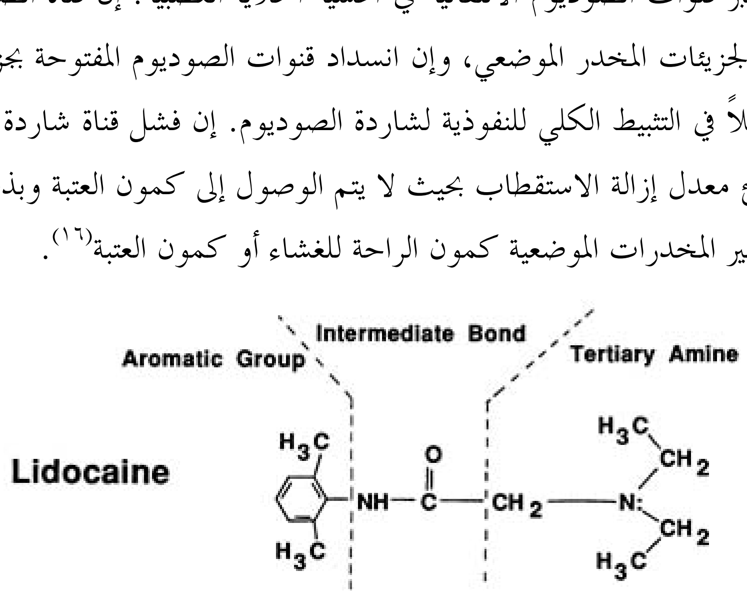
معظم الأفيونات تُطرح عبر الكلية، وتطرح كمية قليلة عبر الصفراء[١].

الفصل الرابع

لمحة عن المخدّرات الموضعيّة (ليدوكائين)

آلية التأثير:

تمنع المخدرات الموضعية انتقال النبضات عبر الأعصاب (حصار النقل) وذلك بتثبيط عبور شوارد الصوديوم عبر قنوات الصوديوم الانتقائية في أغشية الخلايا العصبية. إن قناة الصوديوم بحد ذاتها هي مستقبل نوعي لجزيئات المخدر الموضعي، وإن انسداد قنوات الصوديوم المفتوحة بجزيئات المخدر الموضعي يُساهم قليلاً في التثبيط الكلي للنفوذية لشاردة الصوديوم. إن فشل قناة شاردة الصوديوم في زيادة نفوذيتها يبطئ معدل إزالة الاستقطاب بحيث لا يتم الوصول إلى كمون العتبة وبذلك لا يتم توليد كمون العمل. لا تغير المخدرات الموضعية كمون الراحة للغشاء أو كمون العتبة[١٦].



البنية الكيميائية لليدوكائين[١٠]

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

أولاً: الامتصاص absorption:

في العادة تطبق المخدرات الموضعية على الأغشية المخاطية أو تُحقن ضمن بعض الأنسجة وتؤمن معظم الأغشية المخاطية حاجزاً ضعيفاً تجاه قدرة المخدرات الموضعية على عبورها مما يؤدي لسرعة بداية تأثيرها[١].

يعتمد معدل امتصاص المخدرات الموضعية (المعطاة حقناً) إلى الدوران الجهازي على الجريان الدموي الذي بدوره يتحدد وفقاً للعوامل التالية(١٠):

١. **موضع الحقن** : حيث يتناسب معدل الامتصاص الجهازي طرداً مع توعية موضع الحقن.
٢. **استخدام مقبضات الأوعية:** تسبب إضافة الإبينفرين تقبض الأوعية الدموية الخاصة بموقع الحقن مما يؤدي إلى انخفاض معدل امتصاص المخدر الموضعي إلى الدوران الجهازي وبالتالي ازدياد معدل قبطه من قِبل الخلايا العصبية وتحسن نوعية التسكين وتطاول مدته وانخفاض خطورة الانسمام به.
٣. **نوعية المخدر الموضعي المستخدَم:** كلما كان المخدر الموضعي أشد ارتباطاً بالنسج المحقون ضمنَها كان امتصاصُه إلى الدوران الجهازي أقل، كذلك كلما كان المخدر الموضعي أقل توسيعاً للأوعية الدموية كان معدل امتصاصه أضعف أيضاً.

ثانياً: التوزع distribution:

يعتمد توزع المخدر الموضعي على معدل قبط أجهزة الجسم له، والذي بدوره يتحدد وفقاً للعوامل التالية: التروية النسيجية Tissue perfusion، معامل التقاسم النسيجي/الدموي Tissue/Blood Partition Coefficient، كتلة النسيج Tissue Mass(١٠).

ثالثاً: الاستقلاب والإطراح Metabolism and excretion(١٠):

يختلف استقلاب وإطراح المخدرات الموضعية اعتماداً على تركيبها:

١. المخدرات الموضعية الإستيرية:

تُستقلب بشكل رئيسي بواسطة خميرة كولين استراز الزائفة (كولين استراز البلاسما) حيث يتعرض الإستر لحلمهة سريعة مما يؤدي إلى الحصول على مستقلَبات ذوابة في الماء تُطرح عبر الكلى.

٢. المخدرات الموضعية الأميدية (ومنها الليدوكائين):

تُستقلب في الكبد وتعتمد سرعة استقلابها على تركيب الدواء، ويؤدي تدهور الوظيفة الكبدية إلى تباطؤ استقلاب هذا النوع من المخدرات. إن طريق الاستقلاب الرئيسي لليدوكائين هو oxidative dealkylation والذي ينتج عنه المستقلب monoethylglycinexylidide الذي يتمتع بـ ٨٠% من فعالية الليدوكائين في الوقاية من اللانظميات القلبية، ولهذا المستقلب نصف عمر إطراحي طويل مسؤول عن الفعالية المضادة للانظميات بعد إيقاف تسريب الليدوكائين. يخضع هذا المستقلب لعملية حلمهة

hydrolysis ليتحول إلى xylidide الذي له ١٠% من فعالية الليدوكائين المضادة للانظميات، ويُطـرح ٧٥% منه في البول على شكل 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline.

الخصائص الدوائية Pharmacology:

أولاً: التأثير على الجهاز القلبي الوعائي:

تثبط المخدرات الموضعية ذاتية العضلة القلبية (زوال الاستقطاب العفوي في الطور IV) وتقصر فترة العصيان، وبتراكيزها المرتفعة تثبط قلوصية العضلة القلبية وتبطئ سرعة التوصيل ضـمنها، وتُعـد اللانظميات القلبية أو الوهط الدوراني العلامتين الباكرتين اللتين تشيران لفرط جرعة المخدر الموضـعي عند المريض الخاضع للتخدير العام(١٠).

يمكن استخدام الليدوكائين بتراكيز منخفضة لعلاج بعض اللانظميات البُطينيـة حيـث أنـه بجرعاته الوريدية العادية لا يؤثر على القلوصية القلبية أو التوتر الشرياني. يمكن تخفيف ارتفاع التـوتر الشرياني المرافق لتنظير الحنجرة والتنبيب عند بعض المرضى باستخدام الليدوكائين وريدياً بجرعـة ١.٥ ملغ/كغ قبل التنبيب بـ ١-٣ دقائق(١٠).

ثانياً: التأثير على الجهاز التنفسي:

يثبط الليدوكائين استجابة التهوية لانخفاض PaO_2 (Hypoxic Drive) وقـد يحـدث تثبـيط تنفسي نتيجة شلل العصب الحجابي والأعصاب الوربية أو نتيجة تثبيط المركز التنفسي البصـلي بعـد التعرض المباشر للمخدرات الموضعية. ترخي المخدرات الموضعية العضلات الملـس القصـبية ويمكـن لليدوكائين المعطى حقناً ووريدياً بجرعة ١.٥ ملغ/كغ أن يفيد في منع حدوث تقبض قصبي انعكاسـي مرافق للتنبيب(١٠).

ثالثاً: التأثير على الجملة العصبية المركزية:

تشكل الأعراض العصبية المظاهر الباكرة الأولى التي تنذر بفرط جرعة هذه الأدوية عند المريض الواعي، ففي البداية يظهر النمل حول الفم والمذل اللساني والدُّوام، وقد تشمل المظاهر الحسية كلاً من الطنين وتشوش الرؤية، وبعدها تظهر أعراض تهيجية قد تتطور بدورها إلى غياب الوعي، وقد تؤدي إلى توقف التنفس(١٠).

يُنقِص الليدوكائين المعطى حقناً وريدياً بجرعة ١.٥ ملغ/كغ معدل الجريان الدموي الـدماغي ويلجم ارتفاع التوتر داخل القحف الذي يرافق التنبيب الرغامي عند المرضى الذين لـديهم نقـص في المطاوعة داخل القحف[١٠].

الاستخدامات uses[١٦]:

١. التخدير الناحي Regional Anesthesia:
   a. التخدير الموضعي أو السطحي topical or surface anesthesia
   b. التشريب الموضعي local infiltration
   c. حصار الأعصاب المحيطية peripheral nerve block
   d. حصار بيير Bier block
   e. التخدير فوق الجافية Epidural anesthesia
   f. التخدير القطني Spinal Anesthesia
٢. الوقاية من ومعالجة ارتفاع التوتر داخل القحف: الليدوكائين بجرعة ١.٥ ملغ/كغ وريدياً فعال ـــ مثل فعالية الثيوبنتال ـــ في الوقاية من ارتفاع التوتر داخـل القحـف المحـرض بالتنبيب الرغامي.
٣. تثبيط اضرابات النظم البطينية.
٤. **التسكين Analgesia**: لقد تبين أن الليدوكائين يتمتع بفعالية تسكينية قوية عند إعطائـه وريدياً، إلا أن ما يحدُّ من استخدامه لهذا الغرض هو هامش الأمان الصغير بين الجرعـة الوريدية المسكنة والجرعة الوريدية المسببة للسمية الجهازية. وبكل الأحوال، فإن التسريب المستمر لجرعات صغيرة من الليدوكائين للحفاظ على تركيز بلاسمي ١-٢ مكـغ/مـل يخفف شدة الألم بعد الجراحة ويُنقص الحاجة إلى الأفيونات دون إحداث سُمية جهازية. كذلك يمكن استخدام الليدوكائين وريدياً قبل الجراحة كمثبط للسعال، وهنا يحدث تثبيط منعكس السعال أثناء تنبيب الرغامى بتركيز بلاسمي أكبر من ٢ مكغ/مل.

البَابُ الثَّانِي

القِسمُ العَمَلِيُّ

الفصل الأول

البحث الأول

هدف البحث وأهميته وطريقته

هدف البحث:

مقارنة تأثيرات التحضير Pretreatment بكل من الكيتامين ، فنتانيل ، والليدوكائين على ألم الحقن وانخفاض الضغط نتيجة مباشرة التخدير بالبروبوفول.

أهمية البحث:

يعتبر البروبوفول من أشيع أدوية التخدير الوريدية استخداماً، خاصة للحالات القصيرة وحالات جراحة اليوم الواحد، وهو ذو خصائص دوائية تجعله ـــ إلى حد بعيد ـــ مخدراً مثالياً. إلا أن كلاً من الألم وهبوط التوتر الشرياني المرافقين لحقن البروبوفول يعتبران من أشيع الاختلاطات التي يسببها هذا الدواء. وقد استُخدمت عدة طرق لتخفيف الألم كمزج الليدوكائين مع البروبوفول، الحقن المسبق بالليدوكائين، الحقن المسبق بالليدوكائين مع عاصبة، الحقن المسبق بالأوندانسيترون، الميتوكلوبراميد، الأفيونات، التمديد، ونوع المادة المذيبة. وقد أظهر بيكارد وترامر أن الليدوكائين المحقون وريدياً بجرعة ٠.٥ ملغ/كغ مع تطبيق عاصبة مطاطية قبل حقن البروبوفول كان هو الطريقة المثلى للوقاية من الألم الناجم عن حقن البروبوفول[١٥]، ولكن بكل الأحوال فقد بقيت نسبة حدوث الألم مع هذه الطريقة ٤٠%، كما أن الليدوكائين لا يمنع انخفاض التوتر الشرياني المرافق لمباشرة التخدير بالبروبوفول.

إن ما يجعل الكيتامين ذا أهمية خاصة في الوقاية من الألم الناجم عن حقن البروبوفـــول كونـــه يؤمن أيضاً استقراراً هيموديناميكياً يعاكس تأثيرات البروبوفول الخافضة للتوتر الشرياني.

أما الفنتانيل فهو من الأفيونات المعروفة ذات التأثير التسكيني القوي، وقد أجريت دراســـات عديدة على إمكانية استخدام الأفيونات للوقاية من ألم الحقن الناجم عن البروبوفول(١٤).

مادة البحث وطريقته:

أجريت الدراسة على ٩٠ مريضاً ومريضة قُبِلوا في قسم الجراحة في مشفى حلـــب الجـــامعي لإجراء جراحة انتقائية (بولية، عظمية، عامة) تحت التخدير العام في الفترة بين آذار ٢٠٠٧ وكـــانون الأول ٢٠٠٨.

استُبعد من الدراسة كل من:

١. المرضى الذين لديهم حساسية دوائية لأي طعام أو دواء.
٢. المرضى العصبيون والنفسيون.
٣. المرضى الذين يتعاطون المسكنات أو المهدئات.
٤. ASA II مع ارتفاع توتر شرياني أو داء قلبي إقفاري.
٥. ASA III, IV.
٦. الإجراءات الإسعافية.
٧. الحمل.
٨. المرضى الذين يحتاجون مباشرة تخدير سريعة.
٩. توقع صعوبة التنبيب.
١٠. الأوردة المحيطية السيئة على ظهر اليد.
١١. سوابق التهاب وريد خثري.
١٢. المرضى الذين وجدنا صعوبة في التواصل معهم.

تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات بشكل عشوائي:

- المجموعة الأولى أُعطيت الكيتامين ٠.٥ ملغ/كغ.
- المجموعة الثانية أُعطيت الليدوكائين بجرعة ٠.٥ ملغ/كغ
- المجموعة الثالثة أُعطيت الفنتانيل بجرعة ٢ مكغ/كغ

لدى وصول المرضى إلى غرفة العمليات، تم تطبيق المراقبة الروتينية وتسجيل القيم القاعدية baseline للمتحولات الهيموديناميكية. تم إدخال قُنية Canula بقياس 20-gauge إلى وريد على ظهر اليد دون استعمال مخدر موضعي. لم يُعطَ أي محلول أو أي أدوية تحضيرية قبل مباشرة التخدير باستثناء المحلول الملحي النظامي ثم الدواء المدروس حسب مجموعة المريض الذي لم يكن يعرف نوع الدواء المُعطى له.

بعد حقن الدواء التحضيري، تم حقن البروبوفول ٢ملغ/كغ عبر نفس القنية بسرعة ٠.٥ مل/ثانية. بعد ١٥ ثانية من حقن ٢٥% من جرعة البروبوفول، تم تقييم شدة ألم الحقن باستخدام المعيار التالي (McCirrick & Hunter Scale):

- **لا ألم**: المريض لا يشكو من ألم أو لا توجد استجابة للسؤال.
- **ألم خفيف**: إشارة إلى الألم استجابة للسؤال فقط دون أي علامات سلوكية.
- **ألم متوسط**: إشارة إلى الألم استجابة للسؤال مترافقاً مع علامة سلوكية أو الإشارة إلى الألم بشكل عفوي دون سؤال.
- **ألم شديد**: استجابة صوتية قوية أو ألم عفوي مترافق مع تكشير في الوجه، دُماع، أو سحب الطرف.

بعد تقييم شدة الألم، تم إعطاء بقية جرعة البروبوفول ثم إعطاء أتراكوريوم ٠.٥ ملغ/كغ ودعم التخدير بالإيزوفلوران والأوكسجين ثم تنبيب المرضى بعد ٣ دقائق من إعطاء الأتراكوريوم.

تم تسجيل الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي (بطريقة غير راضة) قبل البدء بالمباشرة، قبل التنبيب مباشرةً (بعد ٣ دقائق من إعطاء الأتراكوريوم)، مباشرةً بعد التنبيب، وبعد ٣ دقائق من التنبيب.

التحليل الإحصائي:

قمنا بتنظيم هذه المعلومات ضمن استمارة خاصة، ثم تم تفريغها وتم إجراء التحليل الإحصائي بواسطة برنامج Microsoft Excel 2007. تم تحليل المعلومات الهيموديناميكية باستخدام تحليل تفاوت القياس المتكرر ANOVA. تم استخدام اختبار كاي مربع لتحليل شدة الألم. تم اعتبار قيمـــة p-value أقل من ٠.٠٥ مهمة من الناحية الإحصائية.

استمارة البحث

الاسم: العمر: رقم الإضبارة:

الجنس: الوزن: نوع العملية:

اسم المجموعة (الدواء التحضيري):

١. شدة الألم في الذراع (بعد حقن ربع جرعة البروبوفول):

□ لا ألم □ ألم خفيف □ ألم متوسط □ ألم شديد

٢. التوتر الشرياني:

الزمن	التوتر الشرياني الانقباضي	التوتر الشرياني الانبساطي
قبل المباشرة		
قبل التنبيب (بعد ٣ دقائق من حقن الأتراكوريوم)		
بعد التنبيب مباشرة		
بعد ٣ دقائق من التنبيب		

البحث الثاني:

نتائج الدراسة

أولاً: المميزات السريرية لمرضى الدراسة:

المميزت السريرية للمرضى موضحة في الجدول التالي:

		المجموعة الأولى (كيتامين، n=30)	المجموعة الثانية (ليدوكائين، n=30)	المجموعة الثالثة (فنتانيل، n=30)
العمر (سنة)		٤٢.٤ ± ٨.٩	٤٠.٨ ± ٩.٥	٤١.٦ ± ٩.٢
الوزن (كغ)		٦٢.٧ ± ٧.٤	٦١.٢ ± ٨.٥	٦٣.٤ ± ٩.١
الجنس	ذكر	١٢	١٤	١٣
	أنثى	١٨	١٦	١٧
ASA	I	١٩	٢٠	٢٢
	II	١١	١٠	٨
نوع الجراحة	بولية	٩	١٣	٥
	عظمية	١٠	٧	١٢
	عامة	١١	١٠	١٣

المميزات السريرية لمرضى الدراسة

ثانياً: تواتر الألم وشدته:

كانت مجموعة الكيتامين هي الأقل نسبةً لحدوث الألم وشدّته تلتها مجموعة الليدوكائين ثم الفنتانيل:

- في مجموعة الكيتامين، عانى فقط ٥ مرضى (١٦.٦%) من الألم. وكان الألم خفيفاً عند ٣ مرضى (١٠%) ومتوسطاً عند مريضين (٦.٦%) في حين لم تُسجَّل أي حالة لألم شديد في هذه المجموعة.
- في مجموعة الليدوكائين، عانى ١٠ مرضى (٣٣.٣%) من الألم. وكان الألم خفيفاً عند ٥ مرضى (١٦.٦%) ومتوسطاً عند ٤ مرضى (١٣.٣%) وشديداً عند مريض واحد (٣.٣%).
- في مجموعة الفنتانيل، ظهر الألم عند ٢١ مريضاً (٧٠%). وكان الألم خفيفاً فقط عند ٥ مرضى (١٦.٦%) ومتوسطاً عند ١٣ مريضاً (٤٣.٣%) وشديداً عند ٣ مرضى (١٠%).

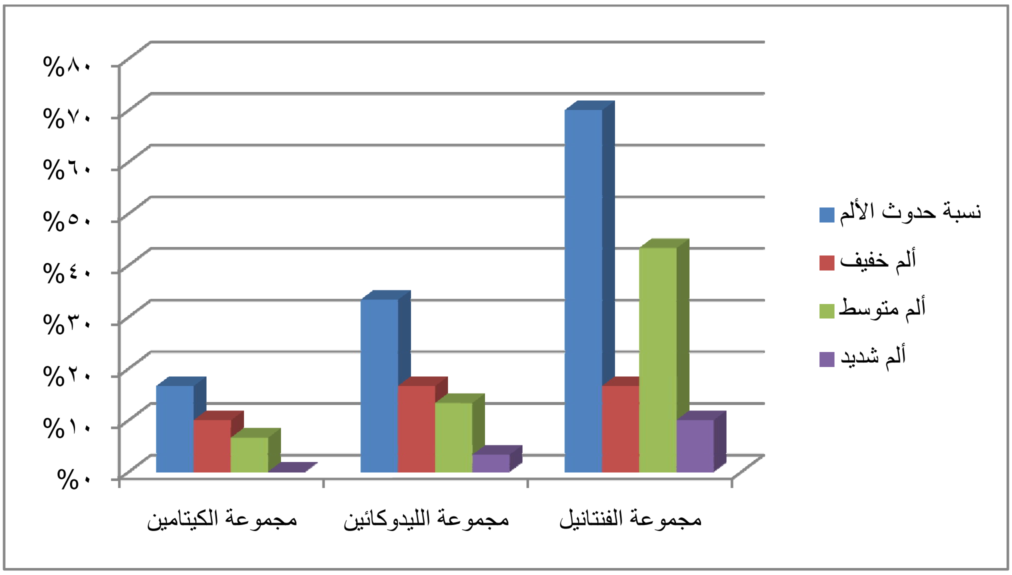
	مجموعة الكيتامين (٣٠ مريضاً)		مجموعة الليدوكائين (٣٠ مريضاً)		مجموعة الفنتانيل (٣٠ مريضاً)	
	عدد المرضى	%	عدد المرضى	%	عدد المرضى	%
لا ألم	٢٥	%٨٣.٣	٢٠	%٦٦.٦	٩	%٣٠
الألم موجود	٥	%١٦.٦	١٠	%٣٣.٣	٢١	%٧٠
خفيف	٣	%١٠	٥	%١٦.٦	٥	%١٦.٦
متوسط	٢	%٦.٦	٤	%١٣.٣	١٣	%٤٣.٣
شديد	٠	٠	١	%٣.٣	٣	%١٠

نسبة حدوث الألم وشدته

أما بالنسبة لأهمية الفروق من الناحية الإحصائية، وباستخدام اختبار مربع كاي Chi-Square بواسطة برنامج Microsoft Excel 2007، فقد وجدنا ما يلي:

- بمقارنة نسبة حدوث الألم بين مجموعتي الكيتامين والليدوكائين، كانت نسبة حدوث الألم في مجموعة الكيتامين ١٦.٦% مقابل ٣٣.٣% في مجموعة الليدوكائين إلا أن الفارق لم يكن مهماً من الناحية الإحصائية حيث كانت P value = 0.3.

- بمقارنة نسبة حدوث الألم بين مجموعتي الفنتانيل والليدوكائين، كانت نسبة حـــدوث الألم في مجموعة الفنتانيل ٧٠% مقابل ٣٣.٣% في مجموعة الليدوكائين وبفارق مهم من الناحية الإحصائية حيث كانت P value = 0.04.
- بمقارنة نسبة حدوث الألم بين مجموعتي الكيتامين والفنتانيل، كانت نسبة حدوث الألم في مجموعة الكيتامين ١٦.٦% مقابل ٧٠% في مجموعة الفنتانيل وبفارق مهم مـــن الناحية الإحصائية حيث كانت P value = 0.003.



نسبة حدوث الألم وشدته

ثالثاً: تغيرات التوتر الشرياني الانقباضي:

		مجموعة الكيتامين	مجموعة الليدوكائين	مجموعة الفنتانيل
متوسط الضغط الشرياني الانقباضي (ملم ز)	قبل المباشَرة	١٥±١٣٩	١٨±١٣٧	١٦±١٣٨
	قبل التنبيب	١١±١١٦	١٣±١٠٣	٨±٨٥
	بعد التنبيب مباشرة	١٧±١٤١	١٤±١٤٢	١٣±١٢٢
	بعد ٣ دقائق من التنبيب	١٨±١٢٤	١٥±١١٧	١٠±١٠٤

التغيرات في التوتر الشرياني الانقباضي

بالنسبة لتغيرات التوتر الشرياني الانقباضي، بالمقارنة مع القيمة القاعدية، كان التوتر الشرياني الانقباضي بعد حقن البروبوفول أقل بشكل مهم منه قبل حقن البروبوفول، وذلك في المجموعات الثلاث، حيث كانت قيمة P<0.001.

١. مجموعة الكيتامين:

- بالمقارنة مع القيمة القاعدية، كان هناك انخفاض مهم في التوتر الشرياني الانقباضي بعد حقن البروبوفول حيث كانت P<0.001.
- بمقارنة قيمة التوتر الشرياني الانقباضي بعد التنبيب مباشرةً مع قيمته القاعدية (قبل المباشرة) فلم يكن هناك فارق مهم بين القيمتين حيث كانت P=0.08.
- بعد ٣ دقائق من التنبيب كان التوتر الشرياني الانقباضي أقل من قيمته القاعدية إلا أن الفارق لم يكن مهماً من الناحية الإحصائية (P=0.1).

٢. مجموعة الليدوكائين:

- بالمقارنة مع القيمة القاعدية، كان هناك انخفاض مهم في التوتر الشرياني الانقباضي بعد حقن البروبوفول حيث كانت P<0.001.
- بمقارنة قيمة التوتر الشرياني الانقباضي بعد التنبيب مع قيمته القاعدية (قبل المباشرة) فلم يكن هناك فارق مهم بين القيمتين حيث كانت P=0.09.
- بعد ٣ دقائق من التنبيب كان التوتر الشرياني الانقباضي أقل من قيمته القاعدية وبفارق مهم إحصائياً (P<0.05).

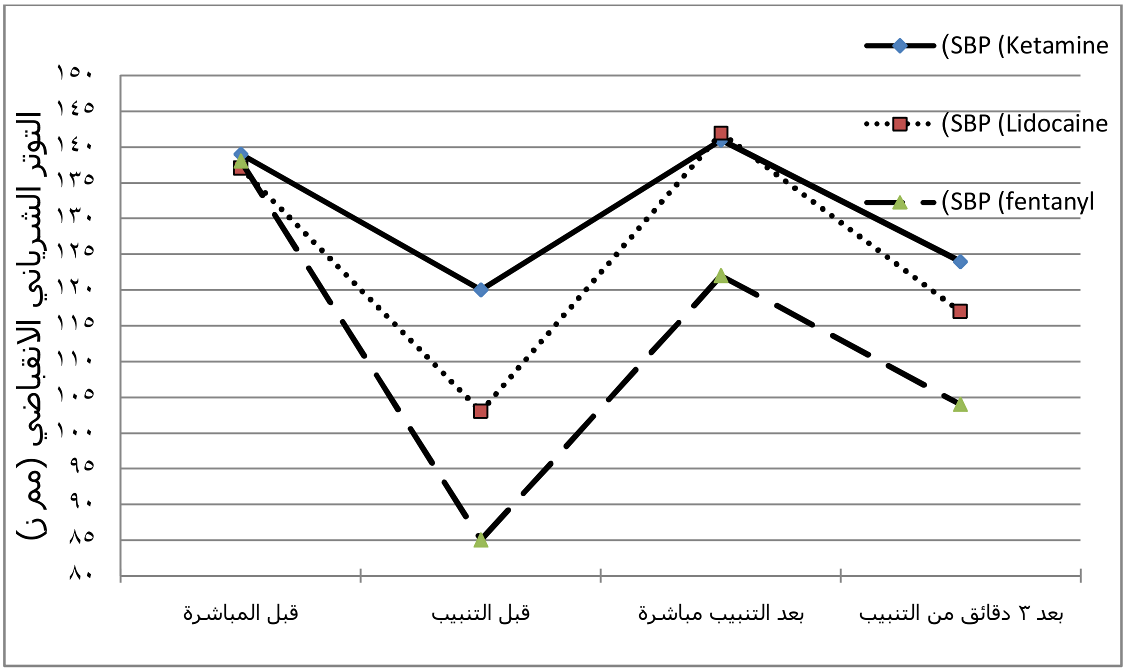
٣. مجموعة الفنتانيل:

- بالمقارنة مع القيمة القاعدية، كان هناك انخفاض مهم في التوتر الشرياني الانقباضي بعد حقن البروبوفول حيث كانت P<0.001.
- بمقارنة قيمة التوتر الشرياني الانقباضي بعد التنبيب مع قيمته القاعدية (قبل المباشرة) فلم يكن هناك فارق مهم بين القيمتين حيث كانت P=0.1.
- بعد ٣ دقائق من التنبيب كان التوتر الشرياني الانقباضي أقل من قيمته القاعدية وبفارق مهم إحصائياً (P<0.05).

٤. المقارنة بين المجموعات الثلاث:

- كان الانخفاض الأعظمي في التوتر الشرياني الانقباضي عن القيمة القاعدية في مجموعة الكيتامين ١٦.٥% مقابل ٢٤.٨% في مجموعة الليدوكائين و ٣٨.٤% في مجموعة الفنتانيل.
- بالمقارنة بين مجموعتي الكيتامين والليدوكائين:
  - قبل التنبيب: التوتر الانقباضي في مجموعة الكيتامين أعلى بشكل مهم منه في مجموعة الليدوكائين (P<0.001).
  - بعد التنبيب مباشرةً: لم يكن هناك فرق مهم في التوتر الانقباضي بين المجموعتين بعد التنبيب (p=0.33).
  - بعد ٣ دقائق من التنبيب: التوتر الشرياني الانقباضي في مجموعة الكيتامين أعلى بشكل مهم منه في مجموعة الليدوكائين (p=0.05).
- بالمقارنة بين مجموعتي الفنتانيل والليدوكائين:
  - قبل التنبيب: في مجموعة الفنتانيل، كان التوتر الشرياني الانقباضي بعد حقن البروبوفول أخفض بشكل مهم منه في مجموعة الليدوكائين (P<0.001).
  - بعد التنبيب مباشرةً: التوتر الانقباضي في مجموعة الفنتانيل أخفض بشكل مهم منه في مجموعة الليدوكائين (P=0.05).
  - بعد ٣ دقائق من التنبيب: التوتر الانقباضي في مجموعة الفنتانيل أخفض بشكل مهم منه في مجموعة الليدوكائين (P=0.03)

- بالمقارنة بين مجموعتي الكيتامين والفنتانيل:
  - قبل التنبيب: التوتر الانقباضي في مجموعة الكيتامين أعلى منـــه في مجموعـــة الفنتانيل وبفارق مهم من الناحية الإحصائية (P=0.01).
  - بعد التنبيب مباشرة: التوتر الانقباضي في مجموعة الكيتامين أعلى بشكل مهم منه في مجموعة الفنتانيل (P=0.04).
  - بعد ٣ دقائق من التنبيب: التوتر الانقباضي في مجموعة الكيتامين أعلى منه في مجموعة الفنتانيل وبفارق مهم إحصائياً (P=0.05).



التغيرات في التوتر الشرياني الانقباضي

رابعاً: تغيرات التوتر الشرياني الانبساطي:

		مجموعة الكيتامين	مجموعة الليدوكائين	مجموعة الفنتانيل
متوسط الضغط الشرياني الانبساطي (ملم ز)	قبل المباشَرة	١٤±٨٦	١٢±٨٩	١٠±٨٨
	قبل التنبيب	٩±٧٨	١١±٧٢	٨±٦٠
	بعد التنبيب مباشرة	١١±٨٨	٧±٩٥	٩±٨٣
	بعد ٣ دقائق من التنبيب	٨±٧٧	٧±٧٣	٥±٦٩

التغيرات في التوتر الشرياني الانبساطي

١. مجموعة الكيتامين:

- بالمقارنة مع القيمة القاعدية، كان هناك انخفاض مهم في التوتر الشرياني الانبساطي بعد حقن البروبوفول حيث كانت P<0.001.
- بمقارنة قيمة التوتر الشرياني الانبساطي بعد التنبيب مع قيمته القاعدية (قبل المباشرة) فلم يكن هناك فارق مهم بين القيمتين حيث كانت P=0.3.
- بعد ٣ دقائق من التنبيب كان التوتر الشرياني الانبساطي أقل من قيمته القاعدية إلا أن الفارق لم يكن مهماً من الناحية الإحصائية (P=0.1).

٢. مجموعة الليدوكائين:

- بالمقارنة مع القيمة القاعدية، كان هناك انخفاض مهم في التوتر الشرياني الانبساطي بعد حقن البروبوفول حيث كانت P<0.001.
- بمقارنة قيمة التوتر الشرياني الانبساطي بعد التنبيب مع قيمته القاعدية (قبل المباشرة) فلم يكن هناك فارق مهم بين القيمتين حيث كانت P=0.2.
- بعد ٣ دقائق من التنبيب كان التوتر الشرياني الانبساطي أقل من قيمته القاعدية إلا أن الفارق لم يكن مهماً من الناحية الإحصائية (P=0.1).

٣. مجموعة الفنتانيل:

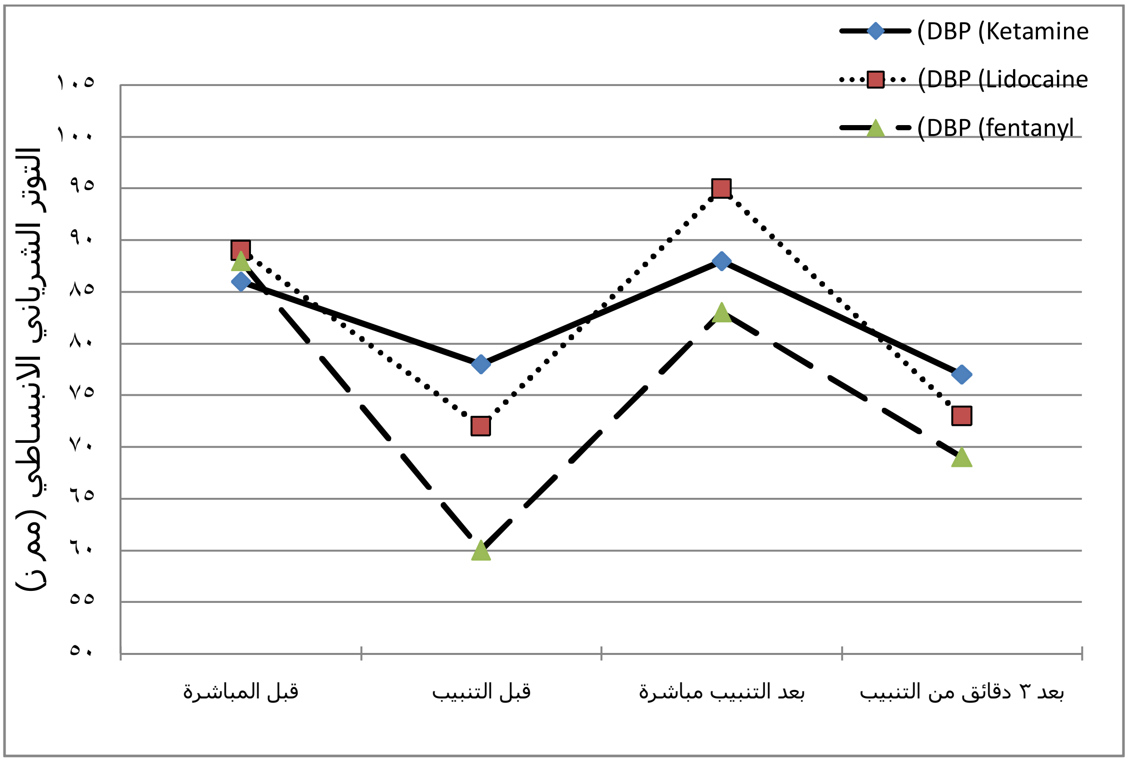
- بالمقارنة مع القيمة القاعدية، كان هناك انخفاض مهم في التوتر الشرياني الانبساطي بعد حقن البروبوفول حيث كانت P<0.001.

- بمقارنة قيمة التوتر الشرياني الانبساطي بعد التنبيب مع قيمته القاعدية (قبل المباشرة) فلم يكن هناك فارق مهم بين القيمتين حيث كانت P=0.08.
- بعد ٣ دقائق من التنبيب كان التوتر الشرياني الانبساطي أقل من قيمته القاعدية وبفارق مهم إحصائياً (P=0.04).

٤. المقارنة بين المجموعات الثلاث:

- كان الانخفاض الأعظمي في التوتر الشرياني الانبساطي عن القيمة القاعدية في مجموعة الكيتامين ٩.٣% مقابل ١٩.١% في مجموعة الليدوكائين و ٣١.٨% في مجموعة الفنتانيل.
- بالمقارنة بين مجموعتي الكيتامين والليدوكائين:
  - قبل التنبيب: التوتر الشرياني الانبساطي في مجموعة الكيتامين أعلى بشكل مهم منه في مجموعة الليدوكائين (P=0.05)
  - بعد التنبيب مباشرةً: التوتر الانبساطي في مجموعة الليدوكائين أعلى منه في مجموعة الكيتامين إلا أن الفارق غير مهم من الناحية الإحصائية (P=0.1)
  - بعد ٣ دقائق من التنبيب: التوتر الانبساطي في مجموعة الكيتامين أعلى بشكل مهم منه في مجموعة الليدوكائين ($p<0.01$)
- بالمقارنة بين مجموعتي الفنتانيل والليدوكائين:
  - قبل التنبيب: التوتر الشرياني الانبساطي في مجموعة الفنتانيل أخفض بشكل مهم منه في مجموعة الليدوكائين ($P<0.01$)
  - بعد التنبيب مباشرةً: التوتر الانبساطي في مجموعة الفنتانيل أخفض بشكل مهم منه في مجموعة الليدوكائين (P=0.04)
  - بعد ٣ دقائق من التنبيب: التوتر الانبساطي في مجموعة الفنتانيل أخفض بشكل مهم منه في مجموعة الليدوكائين (P=0.05)
- بالمقارنة بين مجموعتي الكيتامين والفنتانيل:
  - قبل التنبيب: التوتر الانبساطي في مجموعة الكيتامين أعلى بشكل مهم منه في مجموعة الفنتانيل ($P<0.01$)
  - بعد التنبيب مباشرة: لا يوجد فارق مهم في التوتر الانبساطي بين المجموعتين (P=0.07)

- بعد ٣ دقائق من التنبيب: التوتر الانبساطي في مجموعة الكيتامين أعلى بفارق مهم منه في مجموعة الفنتانيل (P=0.05).



التغيرات في التوتر الشرياني الانبساطي

الفصل الثاني

البحث الأول

المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

البروبوفول هو المخدر الوريدي الأكثر استخداماً، ورغم أن له ظروف صحو ممتازة (صحو سريع وهادئ، قلة حدوث الغثيان والإقياء بعد الجراحة) إلا أنه يترافق مع ألم عند الحقن، وهبوط توتر شرياني.

١. الألم الناجم عن حقن البروبوفول:

يحدث الألم عند ٣٠% ــ ٩٠% من المرضى[٨]. لا ينجم الألم فقط عن التأثير المخرش المباشر على جدار الوريد، وإنما هناك أيضاً تأثير غير مباشر (بعد ١٠ – ٢٠ ثانية)؛ حيث أن المادة الدسمة المذيبة للبروبوفول تحرض جهاز الكالكرين ــ كينين kallikrein-kinin البلاسمي مما يؤدي لإنتاج البرادي كينين bradykinin الذي يعدِّل الوريد المحقونَ موضعياً، وهذا التعديل قد يزيد التماس بين الطور المائي للبروبوفول وبين النهايات العصبية للوعاء مما يؤدي إلى مفاقمة الألم المحرض بالبروبوفول[٥]. وقد تم دعم هذه الآلية بدراسة بينت أن إعطاء nafamost (مثبط للكاليكرين) يؤدي لتثبيط الألم الناجم عن حقن البروبوفول[١٣].

أظهرت دراستنا أن كلاً من الكيتامين والليدوكائين فعال بشكل جيد في تسكين الألم الناجم عن حقن البروبوفول، وأن كلاً منهما أفضل بشكل مهم من استخدام الفنتانيل لهذا الغرض.

الكيتامين هو حاصر غير تنافسي لمستقبلات الغلوتامات من نوع NMDA. بالجرعات تحت التخديرية، يملك الكيتامين خصائص تسكينية[٢٠]. اقترح فنك وزملاؤه أن الفعالية التسكينية للكيتامين

قد تكون متواسطة بمستقبلات الأفيونات μ أو δ[٧]، في حين اقترح سميث وزملاؤه أن الكيتامين قد يكون ضاداً لـ μ وشاداً لـ κ[٢١]. كما اقترحت دراسات أخرى أن التأثير التسكيني للكيتامين قد يكون ناجماً عن فعاليته المخدرة الموضعية[١١]. اقترحت دراسات سابقة أن التأثيرات المسكنة للكيتامين بجرعة صغيرة تُتَمِّم التهدئة التي يؤمنها البروبوفول أثناء التخدير[٣]، وهكذا فإن المشاركة بين البروبوفول والكيتامين تؤمن تهدئة أفضل مع سمية أقل. إن مشاركة البروبوفول مع الكيتامين تؤمن تسكيناً أفضل من البروبوفول لوحده، تحسن التهوية العفوية، وتسرع الصحو بعد الجراحة[١٩]

أما بالنسبة للمقارنة بين الكيتامين والليدوكائين، فإن هذه الدراسة تقترح أن الكيتامين ربما يكون أفضل من الليدوكائين لتسكين الألم الناجم عن حقن البروبوفول، إلا أن ذلك لم يثبت بشكل قطعي في هذه الدراسة حيث لم يكن الفارق مهماً من الناحية الإحصائية، وربما يحتاج الأمر لدراسة عدد أكبر من المرضى لإثبات هذا الفارق (أو نفيه).

فنتانيل هو مسكن من زمرة الأفيونات (فنيل بريدين) مما قد يفسر فعاليته التسكينية. لا توجد مستقبلات الأفيونات فقط في العقد العصبية للجذر الظهري والنهايات المركزية للأعصاب الواردة الأولية، لكنها توجد أيضاً في الألياف العصبية الحسية المحيطية ونهاياتها[٢٢]، ربما ينجم تخفيف ألم الحقن عن التفاعل بين الفنتانيل ومستقبلات الأفيونات μ المحيطية. وقد أظهرت بعض الدراسات فعالية الفنتانيل في تسكين الألم الناجم عن حقن البروبوفول[١٤، ٢٣].

كان الفنتانيل في هذه الدراسة غير فعال (أو ضعيف الفعالية) في تسكين الألم الناجم عن حقن البروبوفول، ربما تحتاج الأفيونات إلى فترة زمنية بين إعطائها وإعطاء البروبوفول لإنقاص ألم الحقن الناجم عن الأخير[١٧].

لم نقارن في هذه الدراسةِ نسبة الألم وشدة حدوثه مع الغفل placebo أو المحلول الملحي، لأننا رأينا أن ألم الحقن الناجم عن البروبوفول مُثبت بشكل قطعي، وإن استخدام البروبوفول بدون أي دواء ذي تأثير تسكيني معروف على ألم الحقن سيكون غيرَ أخلاقي.

٢. التغيرات في التوتر الشرياني الانقباضي والانبساطي:

يحدث انخفاض التوتر الشرياني بعد حقن البروبوفول نتيجة تثبيط القلوصية القلبية، نقص المقاومة الوعائية المحيطية، والتثبيط الودي[٩] .

في هذه الدراسة، كان لإعطاء الكيتامين قبل البروبوفول ميزةُ تخفيف الانخفاض في التوتر الشرياني بالمقارنة مع قيمته قبل المباشرة، حيث تفوق بذلك على كل من الليدوكائين والفنتانيل. يمكن

تفسير ذلك بالتأثير الإيجابي للكيتامين على تنبيه الودي مما يؤدي إلى زيادة القلوصية القلبية والمقاومة الوعائية المحيطية والذي بدوره يؤدي إلى ارتفاع التوتر الشرياني.

كان الانخفاض الأكبر في التوتر الشرياني الانقباضي والانبساطي في مجموعة الفنتانيل. وهذا متوافق مع نتائج الدراسات المنشورة سابقاً حول دور الأفيونات وخاصة الفنتانيل في مفاقمة تغيرات التوتر الشرياني بعد حقن البروبوفول، حيث بينت دراسة أُجريت في اليابان عام ٢٠٠٧ تفاقم هبوط التوتر الشرياني الناجم عن البروبوفول عندما يُسبَق بحقن الفنتانيل[٢٣]. وفي دراسة أخرى أجريت في فرنسا ترافق إعطاء الفنتانيل مع زيادة في هبوط التوتر الشرياني الناجم عن حقن البروبوفول[٤]. وإن الآلية الدقيقة المسؤولة عن هبوط التوتر الشرياني بعد البروبوفول/فنتانيل ما تزال قيد الدراسة، ومن الآليات المقترحة نقص المقاومة الوعائية الجهازية وحصيل القلب، وإضعاف منعكسات الضغط baroreflex[٤]، كذلك قد تلعب آلية تأثير الأفيونات التي تنقص من التحرر الودي المركزي دوراً في حدوث هبوط التوتر الشرياني[١].

دراسة المقارنة الأولى[٩]

Intravenous ketamine attenuates injection pain and arterial pressure changes during the induction of anesthesia with propofol: a comparison with lidocaine

أجريت الدراسة في مشفى Dow University of Health Sciences and Civil Hospital، كاراتشي، باكستان. ونشرت في مجلة Journal of college of physicians and surgeons of Pakistan ، عدد تموز ٢٠٠٣: أجريت الدراسة على ١٠٠ مريض مقبولين لإجراء جراحة انتخابية تحت التخدير العام بالبروبوفول، حيث تم تقسيمهم إلى مجموعتين: الأولى أُعطيت الكيتامين ٠.٥ ملغ/كغ والثانية أُعطيت الليدوكائين ٢ مل من محلول ١% وتم تسجيل نسبة حدوث الألم وشدته وتغيرات التوتر الشرياني، وكانت نتائج الدراسة (بالمقارنة مع نتائج دراستنا):

١. نسبة حدوث الألم:

	مجموعة الكيتامين	مجموعة الليدوكائين	P value
دراسة المقارنة	%١٦	%٣٠	٠.٤
الدراسة الحالية	%١٦.٦	%٣٣.٣	٠.٣

مقارنة نتائج نسبة حدوث الألم مع الدراسة الباكستانية

نلاحظ تقارب نسبة حدوث الألم في الدراستين، حيث كان الكيتامين أكثر فعالية في تسكين الألم من الليدوكائين، إلا أن الفارق لم يكن مهماً من الناحية الإحصائية وذلك في كل من دراستنا ودراسة المقارنة. يبدو أننا نحتاج لدراسة عدد أكبر من المرضى لإثبات أو نفي أفضلية الكيتامين على الليدوكائين في تسكين الألم الناجم عن حقن البروبوفول.

٢. شدة الألم:

	مجموعة الكيتامين			مجموعة الليدوكائين		
	ألم خفيف	ألم متوسط	ألم شديد	ألم خفيف	ألم متوسط	ألم شديد
دراسة المقارنة	%١٢	%٤	٠	%٢٢	%٦	%٢
الدراسة الحالية	%١٠	%٦.٦	٠	%١٦.٦	%١٣.٣	%٣.٣

مقارنة نتائج شدة الألم مع الدراسة الباكستانية

نلاحظ بمقارنة النتائج في الدراستين الاتفاق على أنه لم تُسجل أي حالة لألم شديد في مجموعة الكيتامين وكانت معظم الحالات المسجلة مصنفة على أنها (ألم خفيف)، أما في مجموعة الليدوكائين فقد سجلت حالات الألم الشديد لكن كانت نسبتها منخفضة في حين كانت النسبة الأعلى هـــي لـــلألم الخفيف.

٣. تغيرات التوتر الشرياني:

	الانخفاض الأعظمي في التوتر الشرياني الانقباضي		الانخفاض الأعظمي في التوتر الشرياني الانبساطي	
	مجموعة الكيتامين	مجموعة الليدوكائين	مجموعة الكيتامين	مجموعة الليدوكائين
دراسة المقارنة	%١٦	%٢٩.١	%١٢.٦٦	%٢٦.٤٧
الدراسة الحالية	%١٦.٥	%٢٤.٨	%٩.٣	%١٩.١
جميع الفروق ذات أهمية من الناحية الإحصائية حيث كانت $P < 0.05$				

مقارنة نتائج تغيرات التوتر الشرياني مع الدراسة الباكستانية

نلاحظ من الجدول أنه في كلا الدراستين كان هناك استقرار أكبر في التوتر الشرياني في مجموعة الكيتامين بالمقارنة مع مجموعة الليدوكائين وبفارق مهم إحصائياً.

دراسة المقارنة الثانية[١٤]

Reduction of pain on injection of propofol: a comparison of fentanyl with lidocaine

دراســة يابانيــة نُشــرت في مجلــة Masui. The Japanese journal of anesthesiology عام ١٩٩٨: أجريت الدراسة على ١٦٠ مريضاً قُبلوا لإجراء جراحة انتخابية تحت التخـــدير العـــام بالبروبوفول. قُسم المرضى إلى أربع مجموعات : الأولى أعطيت البروبوفول لوحده، الثانية أعطيت ١٠٠ مكغ من الفنتانيل قبل البروبوفول بـــ ٣ دقائق، الثالثة أعطيت ٤٠ ملغ من الليدوكائين ممزوجـــاً مـــع ٢٠٠ ملغ بروبوفول، والرابعة أعطيت ١٠٠ مكغ من الفنتانيل قبل البروبوفول بـــ ٣ دقائق إضافة إلى ٤٠ ملغ من الليدوكائين ممزوجاً مع ٢٠٠ ملغ بروبوفول. وتم تقييم نسبة حدوث الألم عند المرضـــى، وكانت النتائج كالتالي (بالمقارنة مع دراستنا):

	مجموعة الفنتانيل	مجموعة الليدوكائين	P value
دراسة المقارنة	%٤٠	%٣٥	Non-significant
الدراسة الحالية	%٧٠	%٣٣.٣	٠.٠٠٤

مقارنة نتائج نسبة حدوث الألم مع الدراسة اليابانية

نلاحظ في دراسة المقارنة تقارب نسبة حدوث الألم في كلا المجموعتين مع عدم وجود فـــارق إحصائي هام بينهما، أما في دراستنا فقد كانت نسبة حدوث الألم في مجموعة الفنتانيل حوالي ضـــعف نسبة حدوثه في مجموعة الليدوكائين وبفارق مهم إحصائياً. ربما يكون هذا الفرق بين الدراستين ناجماً عن تأخير إعطاء البروبوفول بعد الفنتانيل في دراسة المقارنة والذي قد يكون لازماً لإحـــداث التـــأثير التسكيني للفنتانيل.

دراسة المقارنة الثالثة[٢]

Reduction of propofol pain--fentanyl vs lidocaine.

أجريت هذه الدراسة في مشفى الملك خالد للحرس الوطني ، جدة ، المملكة العربية السعودية ، ونشرت في مجلة Middle East Journal of Anesthesiology ، عدد تشرين الأول ١٩٩٦. أجريت الدراسة على ٧٥ مريضاً خاضعين للتخدير بالبروبوفول حيث قُسموا إلى ثلاث مجموعات ، الأولى أعطيت الليدوكائين والثانية أعطيت الفنتانيل والثالثة مجموعة الشاهد. في هذه الدراسة كان إعطاء البروبوفول بعد ٢٠ ثانية من إعطاء الدواء التحضيري مع تطبيق عاصبة مطاطية. وكانت النتائج على الشكل التالي:

	مجموعة الفنتانيل	مجموعة الليدوكائين	P value
دراسة المقارنة	%٦٠	%٨	<0.001
الدراسة الحالية	%٧٠	%٣٣.٣	0.04

مقارنة نسبة حدوث الألم مع الدراسة السعودية

في هذه الدراسة المقارنة، لم يكن للفنتانيل أي تأثير في تسكين الألم الناجم عن حقن البروبوفول حيث كانت نسبة الألم مماثلة للدواء الغفل placebo، في حين كان الليدوكائين فعالاً بفارق إحصائي مهم، وهذا متوافق مع ما حصلنا عليه من نتائج في دراستنا الحالية.

نلاحظ أيضاً أن نسبة حدوث الألم في مجموعة الليدوكائين كانت أقل في دراسة المقارنة منها في دراستنا الحالية، قد يكون ذلك ناجماً عن استخدام عاصبة مطاطية مع حقن الليدوكائين في دراسة المقارنة.

دراسة المقارنة الرابعة[١٢]

Painless injection of propofol: pretreatment with ketamine vs thiopental, meperidine, and lidocaine.

أجريت هذه الدراسة في قسم التخدير بكلية الطب في جامعة القاهرة، ونُشِرت في مجلة Middle East Journal of Anesthesiology، عدد شباط ٢٠٠٨. أجريت الدراسة على ١٢٥ مريضاً قُسِّموا إلى خمس مجموعات أخذت كل منها (على الترتيب): كيتامين ٠.٤ ملغ/كغ، ثيوبنتال ٠.٥ ملغ/كغ، مبريدين ٠.٥ ملغ/كغ، ليدوكائين ١ ملغ/كغ، سيروم ملحي. وتم تقييم شدة الألم والتغيرات الهيموديناميكية. في هذه الدراسة تم إعطاء البروبوفول بعد إعطاء الدواء التحضيري بدقيقة واحدة مع تطبيق عاصبة مطاطية. وكانت النتائج على الشكل التالي (بالمقارنة مع نتائج دراستنا):

١. نسبة حدوث الألم:

	مجموعة الكيتامين	مجموعة الليدوكائين	P value
دراسة المقارنة	%٨ (الألم الشديد = ٠)	%٣٦ (الألم الشديد = ١٢%)	<0.05
الدراسة الحالية	%١٦.٦ (الألم الشديد = ٠)	%٣٣.٣ (الألم الشديد = ٣.٣%)	0.3

مقارنة نسبة حدوث الألم مع الدراسة المصرية

في هذه الدراسة كان الكيتامين متفوقاً بفارق إحصائي هام على الليدوكائين في تسكين الألم الناجم عن حقن البروبوفول، ربما يكون ذلك ناجماً عن استخدام العاصبة المطاطية وتأخير إعطاء البروبوفول لمدة دقيقة واحدة بعد الدواء التحضيري.

٢. التغيرات في التوتر الشرياني:

أجرت هذه الدراسة المقارنةَ على الضغط الشرياني الوسطي، وكانت نتائجها (المتعلقة بدراستنا) على الشكل التالي:

- في مجموعة الكيتامين: انخفض الضغط الشرياني الوسطي من ٩٧.١٢ ± ١٤.٣ (قبل المباشرة) إلى ٨٥.٦ ± ٦.٩ ملم ز (بعد حقن البروبوفول)
- في مجموعة الليدوكائين: انخفض الضغط الوسطي من ٩٨.٤ ± ١٠.٦ (قبل

الفارق مهم من الناحية الإحصائية (p<0.05)

المباشرة) إلى ٧٥.٨ ± ٨.٣ ملم ز (بعد حقن البروبوفول)

وهذا متوافق مع ما وجدناه في دراستنا حيث كان كل من متوسطي التوتر الشرياني الانقباضي والانبساطي بعد حقن البروبوفول أعلى في مجموعة الكيتامين (١١٦/٧٨) منهما في مجموعة الليدوكائين (١٠٣/٧٢) وبفارق مهم إحصائياً ($p<0.05$).

دراسة المقارنة الخامسة[٤]

Hemodynamic response to induction and intubation, Propofol/fentanyl interaction

أجريت هذه الدراسة في معهد Gustave Roussy، فرنسا و نُشرت في مجلة Anesthesiology، عدد كانون الأول ١٩٩٤. حيث تمت دراسة تغيرات التوتر الشرياني عند ١٢ مجموعة من المرضى (كل مجموعة ١٠ مرضى)، تم إعطاء البروبوفول والفنتانيل بجرعات مختلفة لكل مجموعة ومراقبة التغيرات الهيموديناميكية عند المرضى، وكانت نتائج الدراسة (المتعلقة بنتائج دراستنا):

جرعة الفنتانيل / جرعة البروبوفول مكغ/كغ ملغ/كغ	الضغط الانقباضي (ملم ز)		
	القيمة القاعدية	بعد حقن البروبوفول (قبل التنبيب)	بعد التنبيب
٠ / ٢	١٢٦ ± ١٢	١١٠ ± ١٩	١٨٦ ± ٢٣
٢ / ٢	١٤٧ ± ١٤	٨٧ ± ١١ *	١٣١ ± ٣٢

* P<0.05 بالمقارنة مع القيمة القاعدية في نفس المجموعة

وبالمقارنة مع نتائج دراستنا الحالية:

	متوسط الضغط الشرياني الانقباضي (مم ز)		
	قبل المباشرة	قبل التنبيب (بعد البروبوفول)	بعد التنبيب
دراسة المقارنة	١٤٧ ± ١٤	٨٧ ± ١١	١٣١ ± ٣٢
الدراسة الحالية	١٣٨ ± ١٦	٨٥ ± ٨	١٢٢ ± ١٣

ملاحظة: الأرقام الواردة بالنسبة لدراسة المقارنة هي الموافقة لإعطاء ٢ ملغ/كغ من البروبوفول ، و ٢ مكغ/كغ من الفنتانيل وهي الجرعات الموافقة للجرعات المستخدَمة في دراستنا.

مقارنة تغيرات التوتر الشرياني مع الدراسة الفرنسية

نلاحظ من الجدول أنه في كلا الدراستين كان هناك انخفاض مهم في التوتر الشرياني الانقباضي بعد حقن البروبوفول عند إعطاء الفنتانيل كدواء تحضيري.

البحث الثاني

الخلاصة

البروبوفول مخدر وريدي شائع الاستخدام، وهو ذو خصائص تجعله مخدراً وريدياً مثالياً، إلا أن ألم الحقن وانخفاض التوتر الشرياني مشكلتان هامتان مرافقتان لمباشرة التخدير بالبروبوفول. كان الهدف من هذه الدراسة مقارنة تأثير كل من الفنتانيل، الكيتامين والليدوكائين في تخفيف الألم وانخفاض التوتر الشرياني الناجمين عن مباشرة التخدير بالبروبوفول.

أجريت الدراسة على ٩٠ مريضاً ومريضة قُبِلوا في قسم الجراحة في مشفى حلب الجامعي لإجراء جراحة انتقائية (بولية، عظمية، عامة) تحت التخدير العام. حيث تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات: المجموعة الأولى أُعطيت الكيتامين ٠.٥ ملغ/كغ، المجموعة الثانية أُعطيت الليدوكائين بجرعة ٠.٥ ملغ/كغ، المجموعة الثالثة أُعطيت الفنتانيل بجرعة ٢ مكغ/كغ. وذلك قبل إعطاء البروبوفول مباشرةً. ثم تم دراسة ومقارنة نسبة حدوث وشدة الألم وتغيرات التوتر الشرياني الانقباضي والانبساطي.

نتائج الدراسة:

كانت مجموعة الكيتامين هي الأقل نسبةً لحدوث الألم وشدته، حيث كانت نسبة حدوث الألم فيها ١٦.٦% (دون أي حالة لألم شديد) مقابل ٣٣.٣% (٣.٣% ألم شديد) في مجموعة الليدوكائين إلا أن الفارق لم يكن مهماً من الناحية الإحصائية (p=0.3). في حين كانت مجموعة الفنتانيل هي الأكثر نسبةً لحدوث الألم وشدته، حيث كانت نسبة حدوث الألم ٧٠% (١٠% ألم شديد) مقابل ٣٣.٣% (٣.٣% ألم شديد) في مجموعة الليدوكائين وبفارق مهم من الناحية الإحصائية (p=0.04).

كذلك كانت مجموعة الكيتامين هي الأكثر حفاظاً على التوتر الشرياني من الانخفاض جـرَّاء مباشرة التخدير بالبروبوفول؛ حيث كان كل من التوتر الشرياني الانقباضي والانبساطي بعد حقن البروبوفول في مجموعة الكيتامين أعلى بفارق مهم إحصائياً منهما في مجموعة الليدوكائين (P<0.05). أما مجموعة الفنتانيل فقد عانت من أكبر انخفاض في التوتر الشرياني بين المجموعات الثلاث؛ حيث كان كل من التوتر الشرياني الانقباضي والانبساطي بعد حقن البروبوفول في مجموعة الفنتانيل أخفض بفارق مهم إحصائياً منهما في مجموعة الليدوكائين (p<0.05).

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- إن إعطاء الكيتامين بجرعة ٠.٥ملغ/كغ قبل مباشرة التخدير بالبروبوفول هو طريقة فعالة لتسكين الألم الناجم عن الحقن وتأمين استقرار التوتر الشرياني.
- إن إعطاء الفنتانيل بجرعة ٢ مكغ/كغ قبل مباشرة التخدير بالبروبوفول لا يؤمن تسكيناً جيداً للألم الناجم عن الحقن، كما أن له تأثيراً مفاقماً لهبوط التوتر الشرياني الناجم عن حقن البروبوفول.
- إن إعطاء الليدوكائين بجرعة ٠.٥ ملغ/كغ قبل مباشرة التخدير بالبروبوفول هو طريقة جيدة لتسكين الألم الناجم عن الحقن إلا أنه لا يمنع هبوط التوتر الشرياني المرافق لحقن البروبوفول.

التوصيات:

- استخدام الكيتامين بجرعة ٠.٥ ملغ/كغ قبل مباشرة التخدير بالبروبوفول للوقاية من ألم الحقن وتأمين استقرار في التوتر الشرياني.
- لا يفيد استخدام الفنتانيل قبل مباشرة التخدير بالبروبوفول للوقاية من الألم أو تأمين استقرار التوتر الشرياني.
- يمكن استخدام الليدوكائين بجرعة ٠.٥ ملغ/كغ قبل مباشرة التخدير بالبروبوفول للوقاية من ألم الحقن إلا أنه لا يمنع هبوط التوتر الشرياني الناجم عن حقن البروبوفول.
- إجراء عدة دراسات في عدة مراكز على عدد كبير من المرضى لإثبات (أو نفي) تفوق الكيتامين على الليدوكائين في الوقاية من الألم الناجم عن حقن البروبوفول، مع دراسة تأثير تأخير حقن البروبوفول بعد الكيتامين لمدة ٣٠ ــ ٦٠ ثانية، أو بعد الفنتانيل (١ ــ ٣ دقائق).

- تأسيس نظام أرشفة حاسوبي قوي في المشافي الجامعية لتسهيل إجراء البحوث والدراسات.

References المراجع

1. Alan R. Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham. Textbook of Anesthesia, fifth edition, Churchill Livingstone, 2007.
2. Alyafi WA, Rangasami J. Reduction of propofol pain--fentanyl vs lidocaine. Middle East J Anesthesiol. 1996 Oct;13(6):613-9
3. Badrinath S, Avramov MN, Shadrick M, et al: The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. Anesth Analg; 90:858-62, 2000.
4. Billard V, Moulla F, Bourgain JL, Megnigbeto A, Stanski DR. Hemodynamic response to induction and intubation. Propofol/fentanyl interaction. Anesthesiology. 1994 Dec;81(6):1384-93.
5. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melcack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. Pain; 52:259-85, 1993.
6. Fauzia Bano, Safia Zafar, Salim Sabbar, Sadqa Aftab, Saeeda Haider, St Sultan. Intravenous ketamine attenuates injection pain and arterial pressure changes during the induction of anesthesia with propofol: a comparison with lidocaine. J Coll Physicians Surg Pak Jul 2007;17(7):390-3.
7. Finck AD, Ngai SH: Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. Anesthesiology; 56:291-7, 1982.
8. Flethcher JE, Seavell CR, Bowen DJ: Pre-treatment with alfentanil reduces pain caused by propofol. Br J Anaesth; 72:342-4, 1994
9. Furuya A, Matsukawa T, Ozaki M, Nishiyama T, Kume M, Kumazawa T. Intravenous ketamine attenuates arterial pressure changes during the induction of anaesthesia with propofol. Eur J Anaesthesiol 2001; 18: 88-92.
10. G. Edward Morgan, Jr., Maged S. Mikhail, Michael J. Murray. Clinical Anesthesiology, 4th Edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2006.
11. Hirota K, Lambert DG: Ketamine: its mechanism (s) of action and unusual clinical uses. Br J Anaesth; 77:441-4, 1996.
12. Iman Saadawy, Erturğrul Ertok, Abdulaziz Boker. Painless injection of propofol:Pretreatment with Ketamine vs Thiopental, Meperidine, and Lidocaine. Middle East Journal of Anesthesiology, February 2008.
13. Iwama H, Nakane M, Ohmori S, et al: Nafamosta mesilate, a kallikrein inhibitor, prevents pain on injcection with propofol. Br J Anaesth; 81:963-4, 1998.
14. Kobayashi Y; Naganuma R; Seki S; Aketa K; Ichimiya T; Namiki A. Reduction of pain on injection of propofol: a comparison of fentanyl with lidocaine. Masui. The Japanese journal of anesthesiology 1998;47(8):963-7
15. Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. Anesth Analg 2000; 90: 963-9.
16. Robert K. Stoelting. Pharmacology and physiology in Anesthetic Practice, third edition, Lippincott-Raven, 1999.

17. Rohem KD, Piper SN, Maleck WH et al. Prevention of Propofol-induced injection pain by remifentanyl: a placebo controlled comparison with lidocaine. Anesthesia 2003; 58:165-70.
18. Ronald D. Miller. Miller's Anesthesia, sixth edition, Churchill Livingstone 2005.
19. Sakai K, Cho S, Fukusaki M, et al: The effects of propofol with and without ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO2 response. Anesth Analg; 90:377-382, 2000.
20. Schmid RL, Sandler AN, Katz J: Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. Pain; 82:111-125, 1999
21. Smith DJ, Bouchal RL, Desanctis CA, et al: Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. Neuropharmacology; 26:1253-60, 1987.
22. Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. Anesthesia 1998: 53: 468-76
23. Kazuyuki Imanaga, Zen'ichiro Wajima, Makoto Kosaka, Takashi Suzuki, Kazuyuki Serada: Investigation of the Optimal Time for Fentanyl Administration on Propofol-Induced Injection Pain. Anesthesia, Showa University Northern Yokohama Hospital, Yokohama, Kanagawa, Japan. October 13, 2007.

المراجع العربية:

٢٤. المعجم الطبي الموحد، اتحاد الأطباء العرب، مجلس وزراء الصحة العرب، ١٩٩٨.
٢٥. محمد طه الجاسر ، علم التخدير والإنعاش، ١٩٨٣.
٢٦. محمد عبد الرحمن العينية ، التخدير المرضي ، الجزء الأول والثاني.
٢٧. محمد عبد الرحمن العينية ، أسس علم التخدير، الطبعة الثانية، ١٩٩٦.

المحتويات

الباب الأول: القسم النظري ٢
الفصل الأول: لمحةٌ عن البروبوفول ٣
لمحـــةٌ تاريخيَّـــة ٣
الخصائص الكيميائية والفيزيائية ٤
آلية التأثير ٥
الاستقلاب والحرائك الدوائية ٦
الخصائص الدوائية ١٠
أولاً: التأثيرات على الجملة العصبية المركزية ١٠
ثانياً: التأثيرات على جهاز التنفس ١٣
ثالثاً: التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي ١٤
رابعاً: تأثيرات أخرى ١٧
الاستخدامات ١٩
أولاً: مباشرة التخدير ودعم التخدير ١٩
ثانياً: التهدئة ٢١
التأثيرات الجانبية ومضادات الاستطباب ٢٣
أولاً: التأثيرات الجانبية ٢٣
التثبيط القلبي الوعائي ٢٣
التثبيط التنفسي ٢٣
الألم عند الحقن ٢٣
ظواهر التهيُّج ٢٤
التفاعلات التحسسية ٢٤
ثانياً: مضادات الاستطباب المطلقة ٢٤
الفصل الثاني : لمحةٌ عن الكيتامين ٢٥
الخصائص الكيميائية والفيزيائية ٢٥
الاستقلاب والحرائك الدوائية ٢٧
الخصائص الدوائية ٢٩

أولاً: التأثيرات على الجملة العصبية المركزية............................. ٢٩
ثانياً: التأثيرات على الجهاز التنفسي ٣١
ثالثاً: التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي ٣٢
استخدامات الكيتامين ٣٤
أولاً: مباشرة ودعم التخدير ٣٥
ثانياً: التهدئة.. ٣٦
الجرعات وطرق الإعطاء.. ٣٨
الآثار الجانبية ومضادات الاستطباب ٣٩
الفصل الثالث: لمحةٌ عن الأفيونات (فنتانيل) ٤٠
آلية التأثير.. ٤٠
الخصائص الدوائية ٤١
أولاً: التأثير على جهاز التنفس.. ٤١
ثانياً: التأثير على الجهاز القلبي الوعائي.. ٤١
ثالثاً: تأثيرات أخرى ٤٢
الحرائك الدوائية... ٤٢
الامتصاص ٤٢
التوزُّع ٤٣
الاستقلاب ٤٣
الإطراح.. ٤٣
الفصل الرابع: لمحةٌ عن المُخَدّرات الموضِعيَّة (ليدوكائين) ٤٤
آلية التأثير.. ٤٤
الحرائك الدوائية... ٤٤
أولاً: الامتصاص... ٤٤
ثانياً: التوزع ٤٥
ثالثاً: الاستقلاب والإطراح ٤٥
الخصائص الدوائية ٤٦
أولاً: التأثير على الجهاز القلبي الوعائي.. ٤٦
ثانياً: التأثير على الجهاز التنفسي ٤٦
ثالثاً: التأثير على الجملة العصبية المركزية ٤٦
الاستخدامات.. ٤٧
الباب الثاني: القِسمُ العمَليُّ.. ٤٨
هدف البحث وأهميته وطريقته ٤٩
هدف البحث ٤٩

أهمية البحث ٤٩
مادة البحث وطريقته ٥٠
التحليل الإحصائي.. ٥٢
نتائج الدراسة ٥٤
أولاً: تواتر الألم وشدته ٥٤
ثانياً : تغيرات التوتر الشرياني الانقباضي ٥٦
ثالثاً : تغيرات التوتر الشرياني الانبساطي ٦٠
المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية ٦٣
١. الألم الناجم عن حقن البروبوفول.. ٦٣
٢. التغيرات في التوتر الشرياني الانقباضي والانبساطي............................ ٦٤
دراسة المقارنة الأولى.. ٦٦
دراسة المقارنة الثانية ٦٨
دراسة المقارنة الثالثة ٦٩
دراسة المقارنة الرابعة ٧٠
دراسة المقارنة الخامسة.. ٧٢
الخلاصة... ٧٣
الاستنتاجات والتوصيات ٧٤

Aleppo University
Faculty of medicine
Department of Anesthesiology

Ketamine – Fentanyl vs. Lidocaine in Preventing Pain and Hypotension Due to Propofol Induction

Thesis for Master Degree in Anesthesia & Intensive Care

Submitted by

Dr. Yasmeen Al-Eisa

2009

Aleppo University
Faculty of medicine
Department of Anesthesiology

Ketamine – Fentanyl vs. Lidocaine in Preventing Pain and Hypotension Due to Propofol Induction

Thesis for Master Degree in Anesthesia & Intensive Care

Submitted by

Dr. **Yasmeen Al-Eisa**

Supervised by
Associate Prof. Dr. Mohammad Hassan Bannoud

Associate Prof. of Anesthesiology
Faculty of medicine, Aleppo University

2009

Aleppo University
Faculty of medicine
Department of Anesthesiology

Ketamine – Fentanyl vs. Lidocaine in Preventing Pain and Hypotension Due to Propofol Induction

Thesis for Master Degree in Anesthesia & Intensive Care

Submitted by

Dr. Yasmeen Al-Eisa

Supervised by
Associate Prof. Dr. Mohammad Hassan Bannoud

Associate Prof. of Anesthesiology
Faculty of medicine, Aleppo University

Submitted in partial fulfillment of requirement for master degree in Anesthesiology, at the Faculty of Medicine, Aleppo University.

Certification

It is hereby certified that the work described in this thesis is the result of the candidate's own investigation under the supervision of Dr. Mohammad Hassan Bannoud, Associate Professor in Anesthesiology Department, Faculty of Medicine, Aleppo University. And any reference to other researcher's work has been fully acknowledged in the text.

Dr. Yasmeen Al-Eisa

Candidate

Supervisor

Associate Prof. Dr. M. Hassan Bannoud

Associate Prof. of Anesthesiology

Faculty of medicine, Aleppo University

Declaration

It is hereby I declare that this work:

"**Ketamine – Fentanyl vs. Lidocaine in Preventing Pain and Hypotension Due to Propofol Induction**"

Has not already been accepted for any degree nor it is being submitted at present for any other degree.

Dr. Yasmeen Al-Eisa

Candidate

Summary

Background

Propofol is a popular, currently available intravenous anesthetic agent widely used for induction and maintenance of anesthesia. It possesses characteristics of ideal anesthetic agent. However, propofol administration causes pain on injection and hypotension after induction.

Objectives

The aim of the present study was to compare the effects of ketamine, fentanyl, and lidocaine pretreatment on injection pain and hypotension due to propofol induction.

Place and Duration of the Study

Department of Anesthesiology & intensive care, Aleppo University Hospital, Aleppo from March 2007 to December 2008.

Methods

Ninety patients, aged 20-60 years, of either gender, ASA I and II scheduled for elective urological, orthopedic or general surgical procedures under general anesthesia were randomly allocated into three groups; group A received ketamine 0.5 mg/kg, group B received lidocaine 0.5 mg/kg, and group C received fentanyl 2 μg/kg as pretreatment before propofol induction. Fifteen seconds after injection of 25% of the calculated dose of propofol, severity of injection pain was evaluated. Noninvasive blood pressure was recorded pre-operatively, after propofol induction (before intubation), immediately after intubation and 3 minutes after intubation.

Results

- Ketamine group had the lowes incidence and severity of pain. 16.6% of patients in this group suffered pain on injection (No severe pain) vs. 33.3% in the lidocaine group, but the difference remained statistically insignificant (p=0.3).

- Fentanyl group had the highest incidence and severity of pain. 70% of patients in fentanyl group suffered pain on injection (which was described as "severe pain" in 10%) vs. 33.3% in the lidocaine group with a statistically significant difference (p=0.04).

- Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were significantly higher in ketamine group rather than lidocaine group after induction with propofol.

- Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were significantly lower in fentanyl group rather than lidocaine group after induction with propofol.

- The maximum fall in SBP from baseline in ketamine group was 16.5% vs. 24.8% in lidocaine group and 38.4% in fentanyl group, while maximum decrease in DBP in ketamine group was found to be 9.3% vs. 19.2% in lidocaine group and 31.8% in fentanyl group.

Conclusions

- Ketamine pre-treatment is an effective method in reducing pain and providing hemodynamic stability after propofol induction.

- Lidocaine pre-treatment is an effective method in reducing pain after propofol induction. However, it doesn't provide as hemodynamic stability as ketamine.

- Fentanyl pre-treatment does not prevent pain and aggravates hemodynamic instability after propofol induction.